

**Quantitative Untersuchungen der
Immunglobuline IgM und IgA
in Seren frühgeborener Kinder während der
Neugeborenenperiode unter
physiologischen Bedingungen sowie vor und nach
passiver Zufuhr eines IgG/M-Präparates**

Wolf Brückner

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554607_0023

Aus der Kinderklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. K. Betke

Quantitative Untersuchungen der Immunglobuline IgM und IgA
in Seren frühgeborener Kinder während der Neugeborenenperiode
unter physiologischen Bedingungen sowie vor und nach passiver
Zufuhr eines IgG/M-Präparates

Inaugural Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Wolf Brückner
aus
Stuttgart

München 1974

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. Tympner
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. K. Betke
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.5.1974



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	1
B. Kurzer Abriß der therapeutischen Verwendung von menschlichem Gammaglobulin	3
C. Die Entwicklung der Immunität, im besonderen der Immunglobuline IgM, IgA und IgG	11
D. Die Immunglobuline (Ig)	14
E. Material und Methodik	16
1. Material	16
2. Methoden	16
2.1 Quantitative Bestimmung der Serum-Ig durch Elektroimmundiffusion (EID) nach LAURELL	17
2.2 Einfache radiale Immundiffusion (ERI)	18
2.3 Ablesen und Färbung	20
2.4 Auswertung	20
2.4.1 EID	20
2.4.2 ERI	21
2.5 Meßbereich	21
2.6 Streubreite	24
F. Eigene Untersuchungen zur Entwicklung der Immunglobuline (IgM und IgA) bei frühgeborenen Säuglingen während der 1. Lebenswoche	28
1.1 Quantitative Bestimmungen der IgM und IgA im Nabelvenenblut von 32 frühgeborenen Kindern	29
1.2 Quantitative Bestimmungen der IgM und IgA in den Seren frühgeborener Kinder während der ersten 7 Lebenstage	30

G.	Quantitative Bestimmungen der IgM in Seren Frühgeborener während der ersten Lebenswoche bei Anwendung eines IgG/M-Präparates	35
H.	Quantitative Bestimmungen des IgA in Seren Frühgeborener während der ersten Lebenswoche bei Anwendung eines IgG/A-Präparates	44
I.	Verträglichkeit der IgG/M- und IgG/A-Präparate	47
J.	Schlußfolgerungen für die Therapie	47
K.	Quantitative IgM-Bestimmungen in den Seren von 168 frühgeborenen Kindern im Rahmen einer Doppelblindstudie zur IgM-Prophylaxe	48
1.	Quantitative Proteinbestimmungen am 1. und am 7. Lebenstag (vor und nach Injektion eines IgG/M- oder Placebo-Präparates)	48
2.	Hohe IgM-Werte am 1. Tag bei 15 von 145 frühgeborenen Kindern	52
3.	Hohe IgM-Werte am 7. Tag bei 27 von 145 Frühgeborenen	54
4.	Quantitative IgM-Bestimmungen bei 13 frühgeborenen Zwillingspaaren und 3 frühgeborenen Drillingskindern am 1. und 7. Lebenstag nach Injektion eines Albumin- oder IgG/M-Präparates	57
5.	Quantitative Bestimmungen der IgM-Serumkonzentrationen bei 21 von 145 Frühgeborenen, die (mit einer Ausnahme) im Verlauf der ersten 10 Lebenstage verstarben	59
6.	IgM-Serumkonzentrationen bei 43 Kindern mit Infektionen. Versuch einer Analyse der Wirksamkeit der IgM-Prophylaxe	65
7.	Verträglichkeit der IgG/M-Präparate und Dosierung	72

	Seite
8. Kommentar	72
L. Zusammenfassung	74
M. Literaturverzeichnis	76
N. Lebenslauf	92

A. Einleitung

Im Nabelvenenblut frühgeborener und reifer, normalgewichtiger Kinder ist unter physiologischen Bedingungen nur das Immunglobulin (Ig)G nachweisbar. IgG kann im Gegensatz zu den Immunglobulinen M (IgM) und A (IgA) die Plazentarschranke überwinden.

Nabelschnurblutproben von Kindern, welche in utero einem antigenen Reiz ausgesetzt waren (z.B.: Toxoplasma gondii, Listeria monocytogenes, Röteln-Virus, Zytomegalie-Virus, Treponema pallidum) weisen erhöhte Serumspiegel von IgM und IgA auf (40,62,72,73,84,100,101,102,106,110). Zur Bildung dieser nicht plazentagängigen Immunglobuline ist der Fetus ab der 24. Schwangerschaftswoche befähigt (31,103).

Die Konzentration an IgG im Nabelvenenblut entspricht der Konzentration im mütterlichen Blut (45,46,47,97). Mütterliches IgG wird am Ende der Schwangerschaft (45-47, 97) über die Plazenta auf den Feten übertragen. Dabei handelt es sich um einen selektiven Vorgang für das IgG (34). Durch diese passive Immunisierung erhält der Säugling eine Leihimmunität, bis er in der Lage ist, IgG in ausreichender Menge selbst zu bilden (physiologisches, transitorisches Antikörpermangelsyndrom der Säuglinge nach GITLIN und JANEWAY (33)). Bei frühgeborenen Kindern ist der Zeitraum der passiven Immunisierung abgekürzt.

In der Morbidität und Mortalität von Neugeborenen und Frühgeborenen spielen Infektionen mit gramnegativen Keimen eine bedeutende Rolle. JANEWAY (52) wies 1966 darauf hin, daß "mit Nachdruck betont werden muß, daß die Ak gegen gramnegative Enterobakterien keine IgG - Globuline sind und daß diese Ak folglich in den herkömmlichen Standard - Gamma - globulin - Präparaten nicht in ausreichenden Konzentrationen vorhanden sind. Es ist möglich, daß Gammaglobulin - Präparate, die IgM - Globuline enthalten, in Zukunft zum Studium der Sepsis, die durch gramnegative Erreger hervorgerufen wird, zur Verfügung stehen".

In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch unternommen, einen Beitrag zu der Lösung der Frage zu leisten, ob bei i.m. Applikation Gammaglobulinpräparate, welche außer IgG auch IgM oder IgA enthalten (BEHRINGWERKE 1967), zur Infektionsprophylaxe Frühgeborener (68) eingesetzt werden können.

Nach der Erarbeitung eines eigenen Normalbereiches der betreffenden Ig für die 1. Lebenswoche spritzten wir gesunden Frühgeborenen spätestens 12 Stunden nach der Geburt IgG/M- oder IgG/A-Präparate (BEHRINGWERKE) und untersuchten, ob und in welchem Ausmaß diese Ig während der ersten 7 Lebenstage im Serum dieser Kinder nachweislich sind.

Diese Untersuchungen sind Längsschnittuntersuchungen.

Auf Anregung von MARGET (1967) beteiligten wir uns an einem großen Feldversuch (Doppelblindstudie unter Mitwirkung zahlreicher Universitätskliniken und der BEHRINGWERKE). Diese Studie diente der Beantwortung der Frage, ob durch passive Immunisierung mit einem IgG/M-Präparat eine wirkungsvolle Prophylaxe schwerer bakterieller Infektionen frühgeborener Kinder betrieben werden kann.

Nach einem methodischen Vorversuch bestimmten wir die Ig quantitativ mit der 'Einfachen radialen Immundiffusion' (ERI) nach MANCINI und MITARBEITERN (67). Um weitere Informationen über die untersuchten Seren zu erhalten, legten wir von jedem Serum eine Art 'Bluteiweißstatus' an. Dieser setzte sich aus dem Gesamteiweiß und der Papierelektrophorese, in einigen Fällen zusätzlich der Immunelektrophorese und dem C-reaktiven Protein (CRP) zusammen. Vom CRP erhofften wir uns zusätzliche Hinweise auf Vorhandensein und Ablauf bakterieller Infektionen (27, 79, 82).

Da in den von uns verwandten Seren Spuren von α_2 -Makroglobulin enthalten sind, stellten wir in allen Seren die Serumspiegel dieses Globulins - ebenfalls mit der ERI - fest, um so möglicherweise eine zusätzliche Kontrolle der Resorptions- und Abbauvorgänge in die Hand zu bekommen.

B. Kurzer Abriß der therapeutischen Verwendung von menschlichem Gammaglobulin

1. Einbeziehung in die Therapie

1888 entdeckte NUTTAL die antibakterielle Wirkung des Serums (80) und noch vor dem Ende des 19. Jahrhunderts führten BEHRING und KITASATO ein Antitoxin gegen Diphtherie in die Therapie ein (12). 1935 gelang TISELIUS (114) die elektrophoretische Auftrennung der Eiweißkörper im Serum im Nernst' U-Rohr und 1938 wies er in der Gammaglobulinfraktion Antikörper nach. 1944 gelang es COHN und MITARBEITERN durch Alkoholfraktionierung (20) menschliches Gammaglobulin für den therapeutischen Gebrauch zu isolieren und zu konzentrieren. Nach dem 2. Weltkrieg geben SCHULTZE und MITARBEITER (94) in den Behringwerken, Marburg, eine Salzfraktionierung des Serums an, die im Gegensatz zum dem COHN'schen Verfahren die Herstellung von Gammaglobulinpräparaten erlaubt, welche neben IgG auch IgM oder IgA enthalten.

2. Klinische Anwendung

2.1 EMIL von BEHRING (13) führte 1892 das Blutserum in die Therapie ein, dessen Sinn er in der passiven Zufuhr von 'HEILKÖRPERN'sah. Diese wurden aus dem Blut von Rekonvaleszenten gewonnen. Die Anwendung der Serumtherapie wurde in der Folgezeit durch die Impfung, also die aktive Immunisierung, und durch die Erfolge der Sulfonamide und Antibiotika in den Hintergrund gedrängt.

Wann kann denn heute die prophylaktische oder therapeutische Anwendung passiv zugeführter Gammaglobuline indiziert sein? Die Beantwortung dieser Frage ist im folgenden kurz zusammengefaßt:

- a) Bei Infektionen, gegen die es noch keine Impfung gibt oder bei deren Ausbruch eine aktive Immunisierung zu spät käme.
- b) Bei schweren generalisierten Infektionen in Kombination mit Antibiotika.
- c) Bei den verschiedenen Formen des angeborenen oder erworbenen Antikörpermangelsyndroms (AMS).

In einem kurzen Überblick sind verschiedene Indikationen für die Anwendung menschlichen Gammaglobulins zusammengestellt, wie sie verschiedene Autoren in den letzten zwei Jahrzehnten angegeben haben.

2.1.1 Hepatitis (STOKES et.al. 112; KRUGMANN 61; CREUTZFELDT 135)

Zur Prophylaxe und Mitigierung der Hepatitis epidemica als auch der Serumhepatitis leisten die i.m. und i.v. zu verabreichenden Gammaglobuline einen wertvollen Beitrag. Ihr Effekt ist abhängig von der Zeitspanne zwischen Infektion und Therapiebeginn und der verabreichten Dosis und soll bei optimaler Anwendung in ca. 80% der Fälle nach oraler Infektion nachweisbar sein. Die heute empfohlenen Dosen intramuskulär wirksamer Präparate liegen bei 0,02 - 0,15 ml/kg Körpergewicht im Falle der Hepatitis epidemica und bei 10 ml/kg Körpergewicht mit Wiederholungsinjektionen 2-3 mal alle vier Wochen im Falle der Serumhepatitis.

2.1.2 Masern (JANEWAY 51)

Mit IgG ist zuverlässig der Ausbruch der Erkrankung zu verhüten. Die i.m. gegebenen Dosen sollten nicht unter 0,2 ml/kg Körpergewicht am 1. bis 3. Inkubationstag und nicht unter 0,3 - 0,4 ml/kg Körpergewicht am 4. bis 7. Inkubationstag liegen, während bei noch weiter verzögerter Injektion Dosen von 0,5 - 1,0 ml/kg Körpergewicht notwendig werden.

2.1.3 Röteln (BRODY et.al. 17; BECK 133; FRANKE 138;
GOETZ 139; KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG 140; LUNDSTRÖM 141)

Eine Rötelninfektion der Mutter während der Organogenese kann zu einer Embryopathia rubeolosa (GREGG, 1941) führen, wobei sich die Entwicklungsstörungen des Kindes besonders an Augen, Ohren und Herz finden.

Sind aktive Immunisierung und eine ausreichende Expositionsprophylaxe der Mutter versäumt worden, ist bei Rötelnkontakt folgendes Vorgehen zu empfehlen: Nach Venenblutentnahme zur Bestimmung des Röteln-Antikörpertiters der Schwangeren werden sofort 15 ml Röteln-Immunglobulin^R (Behring-Werke, Marburg) i.m. injiziert. Wird ein Röteln-Titer von 1:16 gefunden, erübrigt sich eine weitere Prophylaxe. Ist der Röteln-Titer jedoch kleiner als 1:16, sollte sofort Röteln-immunglobulin^R entsprechend der erforderlichen Gesamtdosis von 0,3 ml/kg Körpergewicht nachinjiziert werden.

Liegt der Röteln-Kontakt der Mutter länger als fünf Tage zurück, empfiehlt sich eine kombinierte Prophylaxe mit i.v. anwendbarem Gamma-Venin^R und Röteln-Immunglobulin^R (Behring-Werke, Marburg). Auch nach der 12. Schwangerschaftswoche ist das Infektionsrisiko noch beachtenswert und die Mißbildungsrate mit ca. 10% noch deutlich höher als die normale Mißbildungsrate von 2,6%.

2.1.4 Pocken und Vaccinia generalisata (KEMPE et.al. 58; DOSTAL 137; MAREMIKOVA 142; MANNING 145)

Heute gibt es zwei Indikationen zur Anwendung von Vaccinia-Immunglobulin^R (Behring-Werke, Marburg), nach denen sich auch die Dosierung richtet:

- a) Schwere lokale Pocken - Impfreaktionen wie ausge-dehnte Ulzerationen, Vaccinia gangraenosa und Vaccinia generalisata werden je nach klinischem Befund mit Dosen von 200 - 1000 I.E./kg Körpergewicht behandelt.

- b) Individuen, für die eine Pockenschutzimpfung nach Pockeneinschleppung ein besonderes Risiko darstellt, erhalten bei direktem Kontakt 100 - 500 I.E./kg Körpergewicht und als Umgebungsprophylaxe 20 I.E./kg Körpergewicht gleichzeitig mit der Pockenschutzimpfung.

2.1.5 Mumps (GELLIS et.al. 32)

Wird kurz nach der Erkrankung Hyperimmungammaglobulin verabreicht, sollen Komplikationen wie z.B. Orchitis, Oophoritis, Meningo-Enzephalitis und Pankreatitis verhindert werden können. Die empfohlene Dosis zur Verhütung von Komplikationen beträgt 0,5 ml/kg Körpergewicht möglichst früh nach Beginn der Parotitis.

2.2 Bakterielle Infektionen

2.2.1 bei Antikörpermangelsyndrom

2.2.1.1 1952 berichtete BRUTON (18) über ein Kind, das an häufigen Rezidiven bakterieller Infektionen litt. Es lag eine Agammaglobulinämie vor. Heute unterscheidet man verschiedene Formen des Antikörpermangelsyndroms, auf dessen Klassifizierungsversuche hier nicht eingegangen werden kann (52, 87, 33). Patienten mit einem AMS zeigen eine gesteigerte Anfälligkeit gegenüber Infektionen, besonders durch pyogene Keime. Gewöhnliche Viruserkrankungen dagegen treten in diesen Fällen nicht gehäuft auf (ROSEN et.al. 87). Wiederholte Gammaglobulingaben können bei diesen Patienten bakterielle Infektionen verhindern.

2.2.1.2 Durch schwere Verbrennungen kommt es zu einer Hypogammaglobulinämie. LILJEDAHN et.al. (66) stellten fest, daß es bei 60%-iger Verbrennung innerhalb 48 Stunden zu einem weitgehenden Verlust des Gammaglo-

bulins kommen kann. Nach KEFALIDES et al. (56) soll Gammaglobulin - anscheinend durch Normalisierung des erniedrigten Gammaglobulinspiegels - bei Verbrennungen die Mortalität der durch Pseudomonas und Staphylococcus aureus verursachten Sepsis bei Erwachsenen wie bei Kindern herabsetzen.

2.2.2 Patienten ohne Antikörpermangelsyndrom

2.2.2.1 Tetanus (MC COMB 144)

Ist eine aktive Immunisierung versäumt worden oder keine genaue Impfanamnese zu erheben, empfiehlt sich eine einmalige Dosis von 250 I.E. Antitoxin, z.B. Tetagam^R (Behring-Werke, Marburg).

Die gleichzeitig eingeleitete aktive Immunisierung (z.B. 2 x 0,5 ml Tetanol^R (Behring-Werke, Marburg) im Abstand von 14 Tagen) führt in einen bleibenden Schutz über.

Nach klinischer Manifestation kann durch Tetanus-Hyperimmun-Gammaglobulin die Letalitätsquote deutlich gesenkt werden. (Die täglich zu verabreichenden Dosen liegen bei ca. 5000 I.E. Antitoxin).

2.2.2.2 Die Befunde beim Keuchhusten sind umstritten.

Mc ALLISTER (71) zeigte, daß eine Injektion von 2,5 ml Gammaglobulin (alle zwei Wochen) aus Seren kurz vorher exponierter Erwachsener den Keuchhusten bei 75% einer Gruppe von Kindern verhütete, die exponiert, vorher jedoch nicht immunisiert worden waren. MORRIS und McDONALD (78) bestätigten diese Befunde nicht. JANEWAY et. al. (53) empfahlen wegen der hohen Sterblichkeit der an Pertussis erkrankten Kinder einen Versuch mit Hyperimmun-Pertussis-Gammaglobulin bei Kindern, welche dem Keuchhusten gegenüber exponiert sind.

2.2.2.3 BOWEN (zit.in 29) berichtete 1955, daß es möglich sei, bei Kindern mit normalem Antikörperspiegel das Auftreten von Asthma zu verhindern: er habe eine

50%-ige Abnahme der Asthmaanfälle nach Gammaglobulintherapie gesehen. Sowohl FONTANA et al. (29) als auch ABERNATHY et.al. (1) konnten diese Angaben nicht bestätigen.

2.2.2.4 STAMPELI et al. (108) und BARANDUN et al. (6) berichteten über die Anwendung von Gammaglobulin bei einigen Fällen von Tuberkulose oder Lepra. Endgültiges kann bis heute nicht gesagt werden.

2.2.2.5 SCHLESS und HARELL (91) fasten 1968 die widersprüchlichen Ergebnisse der experimentellen und klinischen Anwendung von menschlichem Gammaglobulin bei verschiedenen bakteriellen Infektionen zusammen. Es entstand der Eindruck, daß man bei lebensbedrohenden bakteriellen und insbesondere gegenüber Antibiotika resistenten Infektionen die Therapie mit gepooltem humanem Gammaglobulin versuchen sollte. Interessant sind in diesem Zusammenhang Befunde von FISHER (28), wonach Gammaglobulin bei der Beherrschung experimenteller Infektionen mit Chloramphenicol zusammen synergistisch, und von SONEA et.al. (zit.in 91), wonach die Kombination von Globulin mit Penicillin nur additiv wirken soll. SCHLESS und HARELL (91) uern sich in Bezug auf den klinischen Nachweis der Wirksamkeit von Gammaglobulin bei der Behandlung bereits bestehender bakterieller Infektionen beim Menschen sehr kritisch. Bei den vielen bereits publizierten Fällen (BARANDUN et al. 7,9; STAMPFLI et al. 108; SCHONHOLTZ et al. 93) fehle es an ausreichenden Kontrollen. BODEY et al (15) berichteten 1964, daß bei Patienten mit akuter Leukämie und aufgepfropften bakteriellen Infektionen die zusätzliche Verabreichung von Gammaglobulin zu den Antibiotika keinen besseren Erfolg zeigte als bei Patienten, welche allein Antibiotika erhalten hatten. 1967 teilte SALMON et al. (89) mit, daß bei Patienten mit multiplen Myelomen die Häufigkeit

schwerer Infektionen durch prophylaktische Gaben von Gammaglobulin nicht abnimmt; ein Befund, der nach FAHEY et al. (24) schwer zu verstehen ist, da bei dieser Krankheit große Mengen abnormer Immunglobuline ohne Antikörperkompetenz gebildet werden, der Spiegel an normalem Immunglobulin aber erniedrigt ist und so das Krankheitsbild in mancher Hinsicht dem AMS bei primärer Agammaglobulinämie gleicht. Obwohl die Wirksamkeit der Gammaglobulintherapie unbewiesen sei (91), sollte nach SCHLESS und HARELL (91) bei Patienten, die auf eine gut geplante Antibiotikatherapie nicht genügend reagieren, die Kombinationstherapie mit menschlichem Gammaglobulin versucht werden. SPIESS und STEHR (107) berichteten 1969 über die klinische Anwendung von IgG/M- und IgG/A-Präparaten bei verschiedenen Antikörpermangelzuständen. Dabei zeigte sich, daß mit den IgM- oder IgA-Konzentraten "ungefähr zwei bis drei Wochen früher eine stabilere Abwehrlage erreicht würde als bei der konventionellen Substitution mit IgG-Präparaten".

TYMPNER legte 1970 (118) eine Arbeit vor, in der über die differenzierte Anwendung von IgG-, besonders aber von IgG/M und IgG/A-Präparaten berichtet wird. Nach seinen klinischen Beobachtungen glaubt der Autor sagen zu können, daß "die neuen Gammaglobulinpräparate, die neben IgG- auch IgM- oder IgA-Globuline enthalten therapeutisch wirksam" sind.

IgG/M-Präparate erhielten neben AMS-Kindern besonders Kinder mit septischen Erkrankungen und Organ-Infektionen wie Pneumonie und Osteomyelitis. IgG/A-Präparate kamen außer bei AMS-Kindern bei Kindern mit Erkrankungen des Respirationstraktes, des Gastrointestinaltraktes und der Haut zur Anwendung.

3. Zusammenfassung

Die Auswertung vieler Untersuchungen über die Therapie mit humanem Gammaglobulin ist wegen oft gleichzeitiger Gaben von Antibiotika und anderer therapeutischen Maßnahmen sehr schwierig. Aus der kurzen Zusammenfassung geht jedoch hervor, daß sich die passive Zufuhr von Antikörpern bei bestimmten Infektionskrankheiten (Masern, infektiöse Hepatitis, Tetanus) als wirksam erweist. Die Erprobung von humanem Gammaglobulin bei schwer beherrschbaren, durch resistente Bakterienstämme hervorgerufenen Infektionen wird empfohlen (9,52,53,107,108,116,118).

Um die Gammaglobulintherapie noch wirksamer zu gestalten, bemühten sich verschiedene, voneinander unabhängige Forschergruppen (1962; 8,95), intravenös applizierbare Gammaglobulinpräparate zu entwickeln. Bei der Injektion von humanem Gammaglobulin kann es zu tödlichen Allgemeinreaktionen kommen, welche vermutlich durch kleine Mengen bei der Herstellung entstandenen aggregierten Gammaglobulins verursacht werden. Dieses verbraucht Komplement und kann durch eine erhöhte Kapillarpermeabilität zu Schockzuständen führen.

Durch Behandlung der Gammaglobulinpräparate mit Pepsin oder Plasmin gelang es 1962 BARANDUN et al. (8), SCHULTZE et al. (95) und 1968 JANEWAY et al. (54), das Gammaglobulin von Aggregaten zu befreien und so intravenös verträgliche Präparate zu erhalten. TYMPNER (120) isolierte 1970 durch Chromatographie an porösem Glas mit kontrollierter Porengröße humanes Immunglobulin aus menschlichem Poolserum und gewann mit dieser Methode biologisch wirksames, intravenös verträgliches IgM.

C. Die Entwicklung der Immunität, im besonderen
der Immunglobuline IgM, IgA und IgG

Die Stellung der spezifischen humoralen Immunität im System aller dem Körper zur Verfügung stehenden Abwehrmechanismen wird aus folgendem Schema (nach VIVELL, 126) ersichtlich:

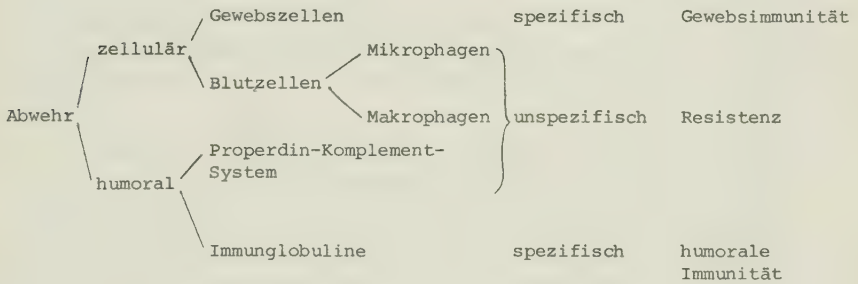


Abb. 1: Schematische Übersicht über die Abwehrmechanismen des Makroorganismus

Frühgeborene und reife, normalgewichtige Kinder kommen in der Regel praktisch ohne körpereigene Ig zur Welt (45, 46, 120). Die des öfteren im Nabelvenenblut nachgewiesenen Spuren von IgA liegen in den Fehlerbreiten der jeweiligen Methoden (Tab. 1); der minimale Spiegel von IgM (Tab. 1) erklärt sich möglicherweise als erste körpereigene immunologische Reaktion auf die den kindlichen Organismus seit dem Blasensprung beeinflussenden exogenen Antigen-Reize. Die im Nabelvenenblut nachweisbaren IgG-Globuline (Tab. 1) stammen von der Mutter und bewirken die frühkindliche Leihimmunität (35, 45-47, 97).

Besonders in den letzten acht Wochen der Schwangerschaft (47, 92) tritt zunehmend mütterliches IgG durch einen selektiven Mechanismus (34) transplazentar auf den Feten über. Je kürzer die Tragzeit, desto kürzer ist auch die Zeit, in welcher der Fetus von der Mutter mit IgG versorgt werden kann.

Das bedeutet, daß das frühgeborene Kind in Relation zum reifen, normalgewichtigen Neugeborenen immer mit einem mehr oder weniger deutlichen Defizit an IgG geboren wird. Das Ausmaß dieses Defizits ist abhängig vom IgG-Spiegel der Mutter, der Tragzeit, bei Mehrlingen auch von der Möglichkeit einer fetofetalen Transfusion.

Neugeborene mit deutlich erhöhten Werten von IgM und IgA im Nabelvenenblut haben intrauterin eine Infektion erworben (40, 62, 72, 73, 84, 100-102, 106, 110), wenn man von der Möglichkeit einer maternofetalen Transfusion absieht, die mit der Methode von BETKE und KLEIHAUER, sowie SANGUANSEMSRI und BETKE (60, 132) ausgeschlossen werden kann.

Nach der Geburt sinkt die Konzentration an IgG durch Abbau des mütterlichen IgG bis zum 3. bis 4. Monat ab (2, 14, 21, 30, 42, 45-47, 111, 127). Die in der 3. bis 4. postnatalen Lebenswoche einsetzende körpereigene IgG-Synthese (47, 130) vermag im Laufe des ersten Lebensjahres den Verlust der mütterlichen Leihimmunität weitgehend auszugleichen (Tab. 1).

Obwohl der Fetus schon im 3. bis 4. Schwangerschaftsmonat die Fähigkeit zur IgM-Bildung besitzt (47, 69, 103-104, 125, 128), setzt dessen Synthese erst nach der Geburt ein (3, 14, 33, 45-46, 52). Die Zeitangaben verschiedener Autoren schwanken vom 5. Tag (30, 111, 127) bis zum Ende des 1. Monats (2). Frühgeborene haben wegen ihres Reifungsdefizits niedrigere IgM-Werte als entsprechend alte, aber termingerecht geborene reife Neugeborene (47, 92). Im Verlauf des ersten Lebensjahres sollen die Erwachsenenspiegel erreicht werden, wobei die Angaben über ein "Absinken" der Werte bei drei Monate alten Säuglingen oder aber über ein "Ansteigen" der Werte über die Erwachsenenspiegel hinaus nicht einheitlich sind.

IgA erscheint ab der 2. bis 4. Lebenswoche in meßbaren Konzentrationen im Blut (Tab. 1) und erreicht im Schulalter in etwa die Erwachsenenwerte (21, 30, 46).

Zusammenfassend in Tabelle 1 einige quantitative Angaben aus der Literatur.

Autoren	Alter (Monate)	IgG(mg/100 ml) Mittelwert	IgA(mg/100 ml) Mittelwert	IgM(mg/100 ml) Mittelwert
FULGITINI, SIEBER jr., CLAMAN und MERILL (30)	o 1,5 2,8 12	746 (370-1300) 404 (230-660) 324 (213-600) 725 (520-820)	<4 11 (<4-32) 14 (6-29) 36 (15-103)	9 (6-23) 41 (18-78) 47 (21-78) 100 (64-176)
HAWORTH und DILLING (42)	o 1 o f o,5 f 1-1,5 f		<1,5 14,2 ± 7,8 o 3,0 ± 1,0 11,0 ± 8,5	
STIEHM und FUDENBERG (111)	o 1-3 7-12 Erwachs.	1031 ± 200 430 ± 119 661 ± 219 1159 ± 305	2 ± 3 21 ± 13 37 ± 18 200 ± 61	11 ± 5 30 ± 11 54 ± 23 99 ± 27
WASHBURN (127)	o f o,25 f o,5 f o,75 f 1 f 1,25 f 1,5 f	534 552 434 330 261 161 142	o o o o 2,2 2,6 3,8	7,8 17,7 25,0 22,8 26,6 31,9 32,6
BUTTERWORTH, McCLELLAN und ALLANSMITH (2)	2 Erwachs.	464 1040	28 173	60 86 m 104 w
COLLINS - WILLIAMS, TKACHYK, TOFT und MOSCARELLO (21)	2-6 7-12 Erwachs.	408 ± 144 720 ± 324 1320 ± 468	11 ± 3 16 ± 13 69 ± 32	74 ± 22 121 ± 36 143 ± 53
JOHANSSON, BERG (14)	Nabel- schnurblut 1,5 3 6 12 Erwachs.	1240 ± 259 617 ± 164 493 ± 148 509 ± 167 590 ± 183 1323 ± 279	<1 6,9 ± 4,6 11,9 ± 11,8 15,3 ± 9,9 21,2 ± 8,2 158 ± 60,5	7,7 ± 2,6 31,8 ± 13,5 45,3 ± 17,6 47,9 ± 16,4 56,2 ± 23,2 88,4 ± 43,2
HITZIG (45-47)	Nabel- venenblut o-o,5 o,5-1 2-6 6-12 Erwachs.	1250 ± 200 990 ± 80 950 ± 60 580 ± 120 750 ± 130 1170 ± 40	<2 2 9 ± 12 50 ± 20 69 ± 27 80	<9 22 ± 6 27 ± 9 35 ± 13 55 ± 23 66 ± 19

Tabelle 1: Zusammenstellung von Werten für die Ig
(IgG, IgA, IgM) während des ersten
Lebensjahres nach Angaben aus der
Literatur

f = Frühgeborene
m = männlich
w = weiblich

D. Die Immunglobuline (Ig)

Bezüglich der Biochemie der Ig darf auf ausführliche Darstellungen an anderen Stellen verwiesen werden (5,19,52,62, 63,76,77,83,97,109,120). Es sei nur kurz vermerkt, daß in letzter Zeit bei IgG (25,63), IgA (26,64,122-124) und IgM (41,74,129) Untergruppen bekannt geworden sind.

Einige wichtige Eigenschaften der Ig sind in der Tabelle 2 zusammengefaßt:

Eigenschaften	IgG		IgA		IgM	
Molekulargewicht	155000	(105)	150000-500000	(105)	900000	(105)
	155000	(35)	155000	(35)	800000	(35)
	150000	(5)	160000-370000	(99)	90000-100000	(5)
Biologische Halbwertszeit	25	(35)	7	(35)	10	(35)
	23	(5)	4-5	(5)	4-5	(5)
	23	(105)	3,8	(42)	5	(105)
	20	(52)	6	(105)	5	(52)
			5	(52)		
Hauptsächliche Verteilung	Extrazelluläre Flüssigkeit (40% intravaskulär)		Sekrete (Speichel, Respiration- und Verdauungstrakt)		Intravaskulär (80%)	
		(105)		(105)		(49,105)
Opsonierung	+	(105)	?	(105)	++++	(105)
Bakterizider Effekt	+	(105)	?	(105)	++++	(105)
Toxin-Neutralisation	++++	(105)	0	(105)	0	(105)
Komplement-Bindung	+++	(105,120)	?	(105)	?	(105)
			0	(120)	+++	(120)
Plazentapermeabilität	+	(105)	0	(105)	0	(105)

Tabelle 2: Einige wichtige Eigenschaften der Ig (IgG, IgA, IgM) nach Angaben aus der Literatur

IgG findet sich in der extrazellulären Flüssigkeit und im Serum. Es enthält 85 bis 90% (47) aller Gammaglobuline des Erwachsenenserums. Seine Hauptfunktionen sind die Neutralisation von Toxinen (z.B.: Diphtherietoxin) und Viren (52) sowie Antikörperfunktionen gegen grampositive pyogene und gramnegative Bakterien (105,120).

IgM ist in erster Linie intravasal nachzuweisen (Tab.2). Bei der Immunisierung treten als erste Antikörper die der IgM-Klasse auf (127). Folgendes Zitat nach STIEHM und FUDENBERG (111) hebt den zeitlichen Zusammenhang der Ig-Bildung deutlich hervor: "Apparently, as with other biologic parameters, ontogeny recapitulates phylogeny in the immunoglobulins". In der IgM-Klasse findet sich der größte Anteil der Antikörper gegen gramnegative Keime, agglutinierende Rh-AK (Antikörper), Kälteagglutinine, die Wassermann-AK sowie das Properdin (16,43,47,75,85,113).

IgA ist die bevorzugte Sekretionsform eines Antikörpers (Tab.2). Möglicherweise werden alle IgA-Moleküle sezerniert, so daß der Serumspiegel lediglich das Transport-IgA repräsentieren würde (86,115). Über die Beteiligung des IgA an der Immunreaktion nach Immunisierung weiß man noch wenig (120). In der IgA-Fraktion sind die Antikörper gegen Insulin, Polio I/III, gewisse virale AK sowie das Tetanusantitoxin nachweisbar (43,48,86,131).

E. Material und Methodik

1. Material

Bei dieser Arbeit handelt es sich um Längsschnittuntersuchungen an frühgeborenen und reifen, normalgewichtigen Säuglingen im Verlauf der ersten Lebenswoche. Die Blutproben stammen entweder aus der Nabelvene oder wurden bei den weiteren Verlaufsstudien durch Venenpunktion gewonnen.

Nach Spontangerinnung wurden die Blutproben zentrifugiert (10 Minuten lang bei 1500 U/Min.). Nicht sofort bearbeitete Seren bewahrten wir in der Tiefkühltruhe bei -20° auf. Kein Serum wurde mehr als zweimal aufgetaut. Zum Zeitpunkt der Bestimmung war kein Serum älter als zwei Monate. Bei dieser Behandlung der Seren ist nach SCHEIFFARTH (90) die Möglichkeit einer qualitativen Veränderung der Proteinkomponenten ausgeschlossen.

2. Methoden

Die auf Seite 2 als Proteinstatus aufgeführten Untersuchungen wurden mit Methoden durchgeführt, die in der Klinik z.T. routinemäßig angewendet werden.

Zur quantitativen Bestimmung von Ig verglichen wir in einem Vorversuch zwei quantitative Bestimmungsmethoden von Plasmaproteinen: 1) die von LAURELL (65) angegebene 'quantitative immunologische Bestimmung von Plasmaproteinen durch Elektrophorese in antiserumhaltigem Agarosegel' mit 2) der Methode der 'Einfachen radialen Immundiffusion', wie sie von MANCINI et al. (67) angegeben worden ist.

Im folgenden sind beide kurz beschrieben:

2.1 Quantitative Bestimmung der Serum-Ig durch Elektroimmundiffusion (EID) nach LAURELL (65)

Prinzip:

Von einem zylinderförmigen Startloch aus wird das Antigen zur Diffusion in ein antiserumhaltiges Gel durch Anlegen einer Spannung gezwungen, bevor es entsprechend seinem Konzentrationsgradienten diffundieren kann. Dabei bilden sich langgestreckte Präzipitate, deren Länge ein Maß für die Antigenkonzentration darstellt.

Ausführung:

Vorbereitung der Agarosegel-Platten

1,5 g Agarose wird mit 50 ml Diäthylbarbiturat-Acetat-Pufferlösung (pH 8,2; Ionenstärke 0,1), 50 ml destilliertem Wasser und 10 mg Cialit vermischt und auf etwa 96°C erhitzt, bis sich eine klare Lösung gebildet hat. Nach dem Abkühlen im Wasserbad auf 50°C fügt man das Antiserum in gewünschter Menge dazu - wir arbeiten für alle drei Ig mit einem Antiserumgehalt von 10% - vermischt gründlich und pipettiert mit vorgewärmter Pipette jeweils 4 ml der Lösung auf waagrecht liegende Glasplatten (Diapositivgläser 5 x 5 cm). Nach Verfestigung des Gels können die Platten in einer feuchten Kammer bei +4°C einige Tage aufbewahrt werden.

Beschicken der Platten

Zum Einfüllen der Analysenlösung stantzt man mit einer abgeschliffenen Injektionsnadel sechs Löcher in jede Platte. Der Abstand der Löcher vom Rand sollte gut 1 cm betragen, womit die Abschrägung des Gels zur Kante hin berücksichtigt wird. Die Gelpfropfen können mit einer dünneren Injektionsnadel, die an die Wasserstrahlpumpe angeschlossen wird, angesaugt werden. Die zurückbleibenden Löcher fassen etwa zwei Mikroliter.

Das Einfüllen erfolgt wie unter 2.2.2 beschrieben. Wir haben auf jeder Platte zur Kontrolle eine Standardverdünnung mit aufgetrennt.

Durchführung der Elektrophorese

Sofort nach dem Einfüllen werden die Seren aufgetrennt. Uns stand ein einfacher Elektrophoreseapparat (Elphor H Bender und Hobein, München) zur Verfügung, bei dem die gewünschte Gesamtspannung eingestellt wurde. Wir legten stets 400 Volt an, entsprechend einer Feldstärke von 20 V/cm. Bei Vorversuchen erwies sich eine Laufzeit von 1 1/2 Stunden für alle drei Ig als geeignet. Der Stromschluß wurde mit angefeuchtetem Filterpapier erreicht, das in die Pufferlösung eintauchte.

2.2 Einfache radiale Immundiffusion

2.2.1 Prinzip: (zit. nach 98)

Antigenmoleküle diffundieren radial von einem zylinderförmigen Startloch in eine gleichmäßig dicke, das homologe Antiserum enthaltende Agarerschicht unter Ausbildung eines Präzipitatzylinders. Die kreisförmige Grundfläche des Zylinders ist nach beendeter Diffusion direkt proportional der Menge des Antigens bei vorgegebener Antiserumkonzentration im Reaktionsgel.

2.2.2 Ausführung:

Von dem stabilisierten Standard-Humanserum (Antigenkonzentration siehe Tab.2) stellt man sich mit physiologischer Kochsalzlösung entsprechende Verdünnung her (Tab.3), um mit diesen Werten eine Eichkurve anzulegen. Die zu untersuchenden Seren wurden teilweise ebenfalls verdünnt (0,9% NaCl) (Tab.3).

	Konzentration St.HS (mg/100 ml)	Verd. St.HS	Verd. z.u.S.
α_2 -Makroglobulin	120	1:1 1:2 1:3 1:5	1:5
IgM	60	1:1 1:2 1:3 1:5	1:1 1:2
IgA	140	1:2 1:4 1:10 1:15	1:1
IgG	760	1:5 1:10 1:20 1:50	1:20

Tabelle 3

St.HS = stabilisiertes Standardhumanserum

z.u.S.= zu untersuchendes Serum

Verwendet wurden handelsübliche Antiserum-Agargel-Immundiffusionsplatten (PARTIGEN-Immundiffusionsplatten, BEHRINGWERKE). Mit Hilfe einer Mikroliter-spritze (Hamilton-Mikroliterspritze Nr. 7005 N) füllt man je 2 μ l Antigenlösung in die Startlöcher. Löcher 1 - 4 werden für die Standardserumverdünnung benötigt, die übrigen Löcher (5 - 12) stehen den zu untersuchen- den Seren zur Verfügung. Die Platten bleiben nach dem Einfüllen bei Raumtemperatur in einer feuchten Kammer (oder: feuchtes Schwämmchen in der Mitte der Partigen-Platte) stehen.

2.3 Ablesung und Färbung

Die Präzipitate der EID wurden im Anschluß an die Elektrophorese abgelesen.

Die Präzipitattendurchmesser der ERI wurden nach 48 Stunden ausgemessen.

Als Meßgeräte verwendeten wir eine Meßlupe (Zehntelmillimeterskala) sowie ein Meßpult mit einer Zehntelmillimeterskala und einer einfachen Vorrichtung zum Vermeiden des Parallaxenfehlers.

Bei schwach entwickelten Immunpräzipitaten wäscht man die Partigenplatte zwei Tage in physiologischer Kochsalzlösung (wiederholtes Wechseln der Waschlösung), um nicht präzipitiertes Protein aus der Gelschicht zu entfernen. Dann taucht man die Platte 2 bis 3 Minuten lang in eine Amidoschwarz-Lösung (98): 0,5% Amidoschwarz 10 B in Methanol-Eisessig (9:1). Anschließend wäscht man die Platte so lange mit Methanol-Eisessig (9:1) aus, bis sich das Präzipitat deutlich von dem hellen Gel abhebt.

2.4 Auswertung

2.4.1 EID

Bedingt durch die geringe elektrophoretische Beweglichkeit der Ig ergeben sich im Gegensatz zu den langgestreckten, spitz auslaufenden Präzipitaten schnellwandernder Proteine (z.B. Albumin) breite, plumpe Präzipitate mit rundem Abschluß.

Daraus ergeben sich Schwierigkeiten beim Ablesen der Präzipitate. Wir haben die Länge der Präzipitate gemessen und deren Flächen planimetriert. Wegen der geringen Präzipitatflächen erwies sich das Ausmessen der Präzipitatlängen als das genauere Verfahren.

Werden die Elektrophoresebedingungen (Feldstärke, Puffer-pH, Laufzeit) konstant gehalten und immer gleiche Antigenvolumina eingefüllt, dann besteht eine Beziehung zwischen Antigenkonzentration und

Präzipitatlänge. In einem linearen System ergibt sich eine leicht nach oben gebogene Kurve, von der die unbekannte Antigenkonzentration abgelesen werden kann.

2.4.2 ERI

Trägt man die Kreisfläche πr^2 (= Fläche der Auftragstelle + Fläche des Präzipitates) als Funktion der Antigenmenge Q_{Ag} (Antigenkonzentration mal Volumen der Antigenlösung) in einem Koordinatensystem auf, so resultiert eine geradlinige Beziehung, die der Gleichung

$$\pi r^2 = K \times Q_{Ag} + S$$

gehört. Der Schnittpunkt S der Geraden mit der Ordinate stellt eine Funktion der Größe der Auftragstelle dar, die Steigung K ist abhängig vom Antiserumgehalt und der Schichtdicke des Gels. Da bei den vorgefertigten Platten die Auftragstelle (= S, hier als Durchmesser von 2,2 mm gemessen), die Schichtdicke und die Antiserumkonzentration des Gels konstant gehalten sind, zudem stets das gleiche Volumen eingefüllt wurde, läßt sich vereinfacht eine direkte Beziehung zwischen Antigenkonzentration und Präzipitatzdurchmesser aufstellen: graphisch dargestellt ergibt sich eine nach oben gebogene Kurve, deren steiler Teil zur Auswertung herangezogen werden darf. Diese Kurve geht bei Quadrierung der Ordinatenwerte in eine Gerade über. Mit Hilfe dieser Kurven kann die unbekannte Antigenkonzentration auf der Abszisse abgelesen werden, wie aus den Abb.2-5 ersichtlich ist.

2.5 Meßbereich

Nach den Originalangaben von MANCINI et al. (67) liegt die kleinstmögliche Konzentration an Antigen, welche mit der Methode bestimmt werden kann, bei 1,25 µg/ml.

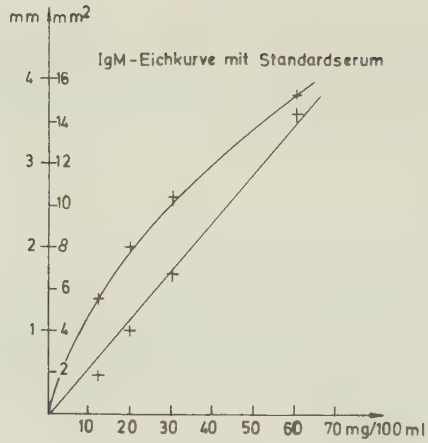


Abb. 2: Eichkurve zur quantitativen IgM-Bestimmung mit der MANCINI-Technik, Standardserum (BEHRINGWERKE)

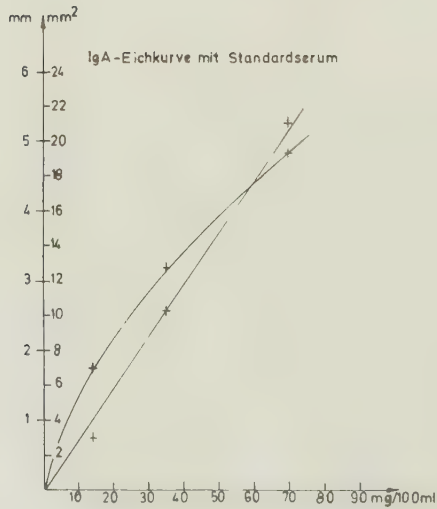


Abb. 3: Eichkurve zur quantitativen IgA-Bestimmung mit der MANCINI-Technik, Standardserum (BEHRINGWERKE)

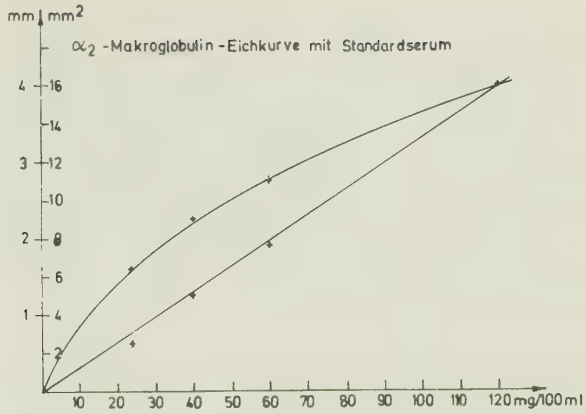


Abb. 4: Eichkurve zur quantitativen α_2 -Makroglobulinbestimmung mit der MANCINI-Technik. Standardserum (BEHRINGWERKE)

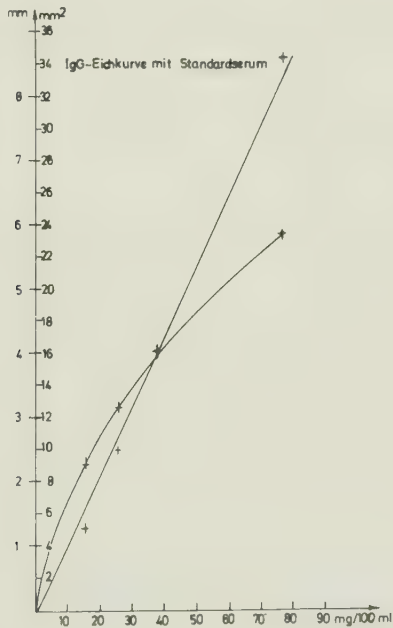


Abb. 5: Eichkurve zur quantitativen IgG-Bestimmung mit der MANCINI-Technik. Standardserum (BEHRINGWERKE)

In der Literatur werden die geringsten meßbaren Konzentrationen der Ig nach der radialen Immundiffusion wie in Tab. 4 angegeben (11). Eigene Ergebnisse werden verglichen. Der Meßbereich kann nach unten durch geeignete weitere Standardverdünnungen bis zur kleinsten nachweisbaren Konzentration erweitert werden, nach oben liegt seine Beschränkung in der Antikörperkonzentration des Gels.

Ig	Literatur (11) geringste Konz. (mg/100 ml)	Eigene Ergebnisse
IgA	1,2	3,5
IgM	7,5	6,0
IgG	0,8	

Tabelle 4

2.6 Streuungsbreite

Mögliche Fehler sind:

- Das als Standard benutzte Proteinantigen darf keine Molekülaggregate bilden.
- Das Antiserum darf wegen einer möglichen Inaktivierung der Antikörper nicht über 50°C erwärmt werden.
- Die Agargelschicht muß gleichmäßig dick sein.
- Die Präzipitatringe müssen immer nach der gleichen Zeitspanne abgelesen werden, da sich auch noch nach 48 Stunden der Durchmesser der Ringe durch fortschreitende Diffusion verändern kann.
- Verdünnen und Einfüllen der Lösung.
- Ablesen.

Die Fehlerquellen a) und b) können durch Beachtung der Verfallsdaten der Chargen, sowie richtige Lagerung der Partigenplatten ausgeschlossen werden. Punkt c) betrifft die Herstellung der Platten und darf bei der Mechanisierung des Fertigungsprozesses als weitgehend ausgeschlossen gelten. Punkt d) beantwortet sich selbst. Die Fehlerquellen e) und f) betreffen in besonderem Maße den Untersucher und können auch durch die Anwendung von Präzisionsgeräten und den Versuch besonderer Sorgfalt bestenfalls gering gehalten, jedoch nicht ausgeschlossen werden. Zu bedenken ist, daß ein großer Verdünnungsfaktor selbst kleine Fehler bedeutend werden lassen kann.

Um uns über die Streubreite unserer Meßwerte ein Bild machen zu können, bestimmten wir aus 10 Doppelwerten (zu verschiedenen Zeitpunkten mit verschiedenen Standard-Seren auf verschiedenen Partigen^R-Platten gewonnen) den Mittelwert, berechneten die jeweilige Streubreite als prozentuale Abweichung von diesem arithmetischen Mittel und verglichen das Ergebnis mit Angaben aus der Literatur (4, 81) (Tab.5).

IgM	s
20,0; 21,5	3,6
6,0; 8,0	1,4
13,0; 14,5	5,5
16,0; 19,0	8,6
17,0; 15,5	4,6
10,0; 10,5	2,4
13,5; 14,5	3,6
25,0; 22,0	6,4
15,0; 18,0	9,1
19,5; 20,5	<u>2,5</u>
Summe:	47,7
$\bar{s}$	4,8
Vergleichswerte: (81)	4,2
(4)	7,9

Tabelle 5: Streubreite ($\bar{s}$) der I.D.
Doppelwerte in mg% und deren Streubreite (s) in %

Eine weitere Aussage über die Streuungsbreite unserer Meßergebnisse brachte ein Blindversuch, den wir zusammen mit PACHE (81) durchführten:

Zwei Untersucher bestimmten unabhängig voneinander in Doppelversuchen die Konzentrationen an IgM mit der I.D. Die Ergebnisse werden in Tab.6 mit dem wirklichen Gehalt der Verdünnungen verglichen, die eine dritte Person hergestellt hatte.

	Untersucher 1	(s)	Untersucher 2	(s)	wahre Konz.
1)	21,0 ; 21,0	5 ; 5	20,0 ; 20,0	- ; -	20,0
2)	27,5 ; 30,0	1 ; 9,1	24,5 ; 26,5	11 ; 3,6	27,5
3)	21,0 ; 21,0	5 ; 5	18,5 ; 20,0	7,5 ; -	20,0
4)	21,0 ; 20,0	5 ; -	18,5 ; 20,0	4 ; 8	20,0
5)	11,0 ; 12,0	12 ; 4	12,0 ; 13,5	9,1 ; 9,1	12,5
6)	27,5 ; 24,5	- ; 11	30,0 ; 30,0		27,5
7)	11,5 ; 12,0	8 ; 4	- ; -		12,5
	Summe	35 ; 38,1		39,1 ; 20,7	
	$\bar{s}$	5 ; 5,5		6,5 ; 3,5	

Tabelle 6: Ermittelte Konzentration von IgM in mg% und ihre Abweichungen von der vorgelegten Konzentration

Auf die gute Korrelation der Streuungsbreite aus dem Blindversuch mit den Ergebnissen der Tab. 5 wird hingewiesen.

Zusammenfassend können wir sagen, daß die Übereinstimmung der Ergebnisse beider Methoden untereinander wie auch mit Angaben aus der Literatur (10) überzeugend war (Tab.7).

	Methode	
	LAURELL	MANCINI
α_2 -Makroglobulin	255	240
IgM	20	17

Tabelle 7: Mittelwerte von je 40 Seren reifer Säuglinge im Alter von 0 - 7 Tagen (jede Einzelbestimmung als Mittelwert einer Doppelbestimmung) - Angaben in mg/100 ml

Die Methode der einfachen radialen Immundiffusion benötigt bei Verwendung von Partigen^R-Immundiffusionsplatten (BEHRINGWERKE) weniger Arbeitsgänge als die Methode nach LAURELL. Daraus und besonders aus methodischen Schwierigkeiten bei der Auswertung der Ergebnisse nach der Methode von LAURELL folgt ein geringerer methodischer Fehler der Methode nach MANCINI, die darüber hinaus den Vorteil hat, daß die Partigen^R-Immundiffusionsplatten maschinell unter standardisierten Bedingungen hergestellt werden (11). Aus diesen Gründen entschieden wir uns für die 'Einfache radiale Immundiffusion' nach MANCINI und verwendeten zur Bestimmung des α_2 -Makroglobulins sowie der Immunglobuline IgA, IgM und IgG Partigen^R-Immundiffusionsplatten und stabilisiertes Standard-Humanserum (BEHRINGWERKE).

F. Eigene Untersuchungen zur Entwicklung der Immunglobuline (IgM und IgA) bei frühgeborenen Säuglingen während der 1. Lebenswoche

Nach Angaben aus der Literatur (21,47,52,55) empfiehlt es sich wegen methodischer Schwierigkeiten, in jedem Laboratorium einen eigenen Normbereich für die Ig festzulegen. Um über die Entwicklung der IgM und IgA während der ersten 7 Lebenstage genauere Vorstellungen zu gewinnen, bestimmten wir täglich mit der einfachen radialen Immundiffusion (Technik nach MANCINI, S.19) auf Immundiffusionsplatten (Partigen-Immundiffusionsplatten, BEHRINGWERKE) die Serumspiegel dieser Eiweißkörper. Bei diesen Bestimmungen handelte es sich um Längsschnittuntersuchungen an einem randomisierten Patientengut. Die einzigen Auswahlkriterien waren Gewicht und Lebensalter. Quantitative Bestimmungen der IgM und IgA im Nabelvenenblut dieser Kinder werden vorangestellt. Darüber hinaus bestimmten wir quantitativ das Gesamteinweiß, das CrP und das Alpha-2-Makroglobulin und analysierten die Verteilung der einzelnen Serumeiweißkörper in der Elektrophorese ("Serumeiweißstatus", S.2).

Seren, die in einzelnen oder mehreren Punkten dieser zusätzlichen Untersuchungen von den Normalwerten unseres Labors abgewichen wären - insbesondere mit Hinweisen auf einen entzündlichen Prozeß - hätten wir bei der Festlegung eines eigenen Normalbereiches für die IgM und IgA nicht berücksichtigt. Dies erwies sich jedoch bei keinem der untersuchten Seren als notwendig.

Die so erarbeiteten Normalbereiche für das IgM und das IgA dienten als Ausgangsbasis für unsere weiteren Untersuchungen zur passiven IgM- und IgA-Zufuhr (Abb.6, Tab. 8-15).

Das Alpha-2-Makroglobulin bestimmten wir deswegen, weil es - abgesehen von einer gewissen Aussagekraft in einem allgemeinen Eiweißstatus (S. 2) - in den therapeutisch verwendeten Präparaten in kleinen Mengen enthalten ist. Daraus konnte sich unter Umständen eine Kontroll-

möglichkeit im Hinblick auf die Resorption dieser Präparate ergeben.

1.1 Quantitative Bestimmungen der IgM und IgA im Nabelvenenblut von 32 frühgeborenen Kindern

Bei 20 frühgeborenen, klinisch unauffälligen Säuglingen bestimmten wir im Nabelvenenblut den Gehalt an Gesamteiweiß und quantitativ die Serumspiegel des IgM sowie des Alpha-2-Makroglobulins. In 12 weiteren Seren frühgeborener, klinisch unauffälliger Kinder bestimmten wir quantitativ das IgA.

Die Ergebnisse sind in Tab. 8 zusammengestellt. Zum Vergleich verweisen wir auf die entsprechenden Angaben in der Tab. 1 (GUNNARSON, BERG, HITZIG).

	Gesamteiweiß g/100 ml	IgM mg/100 ml	IgA mg/100 ml	Alpha-2-Makroglobulin mg/100 ml
Zahl der Untersuchungen	20	20	12	20
Mittelwert	6,2	12,4	2	330
Standardabweichung	$\pm 0,22$	$\pm 3,3$	-	$\pm 56,3$
Mittlerer Fehler des Mittelwertes	$\pm 0,05$	$\pm 0,76$	-	$\pm 14,1$

Tabelle 8: Quantitative Bestimmungen des Gesamteiweißes, der IgM und IgA sowie des Alpha-2-Makroglobulins im Nabelvenenblut frühgeborener, klinisch unauffälliger Säuglinge

1.2 Quantitative Bestimmungen der IgM und IgA in den Seren frühgeborener Kinder während der ersten 7 Lebenstage

Im Verlauf der ersten Lebenswoche bestimmten wir täglich das Gesamteiweiß und die Serumspiegel der IgM und IgA sowie des Alpha-2-Makroglobulins. Die Analyse der Serumeiweißkörper Albumin, Alpha-2- und Gammaglobulin in der Elektrophorese zeigte keine Besonderheiten. Auf eine statistische Auswertung dieser Analysen verzichteten wir wegen der großen Streuung dieser Werte und einer im Verhältnis dazu zu geringen Zahl an Elektrophoresen. Die Ergebnisse dieser Längsschnittuntersuchungen sind in den Tab. 9 bis 15 zusammengefaßt. Zum Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur siehe Tab. 1.

1. Tag	Gesamt- eiweiß g/100 ml	IgM mg/100 ml	IgA mg/100 ml	Alpha-2- Makroglobulin mg/100 ml
Zahl der Untersuchungen	15	29	15	24
Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwerts	6,0 ± 0,21	18,0 ± 0,96	<2 -	333 ± 15,3
Standard- abweichung	± 0,22	± 5,3	-	± 75

Tabelle 9: Quantitative Bestimmungen des Gesamteiweißes und der Serumspiegel der IgM und IgA sowie des Alpha-2-Makroglobulins bei Frühgeborenen am 1. Lebenstag

2. Tag	Gesamt- eiweiß g/100 ml	IgM mg/100 ml	IgA mg/100 ml	Alpha-2- Makroglobulin mg/100 ml
Zahl der Untersuchungen	13	27	15	22
Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes	6,6 ± 0,34	18,5 ± 1,2	<2 -	343 ± 21,0
Standard- abweichung	± 1,21	± 6,1	-	± 98,8

Tabelle 10: Quantitative Bestimmungen des Gesamteiweißes und der Serumspiegel der IgM und IgA sowie des Alpha-2-Makroglobulins bei Frühgeborenen am 2. Lebenstag

3. Tag	Gesamt- eiweiß g/100 ml	IgM mg/100 ml	IgA mg/100 ml	Alpha-2- Makroglobulin mg/100 ml
Zahl der Untersuchungen	15	25	15	22
Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes	6,6 ± 0,26	21,5 1,5	<2 -	366 ± 18,9
Standard- abweichung	± 1,0	± 7,5	-	± 86,5

Tabelle 11: Quantitative Bestimmungen des Gesamteiweißes und der Serumspiegel der IgM und IgA sowie des Alpha-2-Makroglobulins bei Frühgeborenen am 3. Lebenstag

4. Tag	Gesamt- eiweiß g/100 ml	IgM mg/100 ml	IgA mg/100 ml	Alpha-2- Makroglobulin mg/100 ml
Zahl der Untersuchungen	13	27	15	21
Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwerts	6,6 ± 0,27	21,6 ± 2,4	<2 -	371 ± 18,8
Standard- abweichung	± 0,83	± 8,3	-	± 86,4

Tabelle 12: Quantitative Bestimmungen des Gesamteiweißes und der Serumspiegel der IgM und IgA sowie des Alpha-2-Makroglobulins bei Frühgeborenen am 4. Lebenstag

5. Tag	Gesamt- eiweiß g/100 ml	IgM mg/100 ml	IgA mg/100 ml	Alpha-2- Makroglobulin mg/100 ml
Zahl der Untersuchungen	15	22	12	17
Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes	6,9 ± 0,27	22,9 ± 1,6	<2 -	358 ± 15,2
Standard- abweichung	± 1,3	± 7,4	-	± 58,5

Tabelle 13: Quantitative Bestimmungen des Gesamteiweißes und der Serumspiegel der IgM und IgA sowie des Alpha-2-Makroglobulins bei Frühgeborenen am 5. Lebenstag

6. Tag	Gesamteiweiß g/100 ml	IgM mg/100 ml	IgA mg/100 ml	Alpha-2-Makroglobulin mg/100 ml
Zahl der Untersuchungen	13	18	11	16
Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes	6,5 + 0,2	25,6 + 1,95	<2 -	380 + 18,4
Standardabweichung	+ 0,74	+ 8,3	-	+ 71,2

Tabelle 14: Quantitative Bestimmungen des Gesamteiweißes und der Serumspegel der IgM und IgA sowie des Alpha-2-Makroglobulins bei Frühgeborenen am 6. Lebenstag

7. Tag	Gesamteiweiß g/100 ml	IgM mg/100 ml	IgA mg/100 ml	Alpha-2-Makroglobulin mg/100 ml
Zahl der Untersuchungen	10	20	10	12
Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes	6,2 + 0,3	30,6 + 1,6	<2 -	354 + 27,8
Standardabweichung	+ 0,83	+ 7,3	-	+ 92,5

Tabelle 15: Quantitative Bestimmungen des Gesamteiweißes und der Serumspegel der IgM und IgA sowie des Alpha-2-Makroglobulins bei Frühgeborenen am 7. Lebenstag

Untersucht wurden 20 Nabelschnurblutproben und die Seren ($n = 18-29$) der gleichen Kinder ($n = 29$) während der 1. Lebenswoche. Die wechselnden Zahlen untersuchter Serumproben an den verschiedenen Tagen erklärten sich durch Verlegungen auf andere Stationen, Schwierigkeiten bei den täglich wiederholten Venenpunktionen sowie Fehlern bei der Aufbereitung und Aufbewahrung einzelner Seren.

Kurz zusammenfassend läßt sich über das Verhalten der Serum-Immunglobuline IgM und IgA bei klinisch gesunden Kindern während der 1. Lebenswoche folgendes sagen:

Im Nabelschnurblut sind Spuren von IgM, jedoch kein IgA nachweisbar. Der Mittelwert für IgM in 20 Seren lag bei 12,4 mg/100 ml.

Die körpereigene IgM-Produktion setzt sofort ein und steigt kontinuierlich bis zu einem Mittelwert von 30,6 mg/100 ml am 7. Tage an (Abb. 6).

IgA ist während der ersten Lebenswoche nicht nachweisbar. Seine Bildung beginnt erst am Ende des ersten Lebensmonates (47,55,120).

G. Quantitative Bestimmungen des IgM in Seren Frühgeborener während der ersten Lebenswoche bei Anwendung eines IgM-Präparates

Die auf den Seiten 1 bis 13 skizzierten Zusammenhänge lassen vermuten, daß Krankheitsbilder, welche durch den Mangel an körpereigenen, spezifischen, humoralen Antikörpern mit verursacht werden, durch passive Zufuhr der fehlenden Antikörper günstig beeinflusst werden können. Weiter formuliert: Könnte nicht versucht werden, durch prophylaktische Anwendung von IgM- und IgA-Präparaten das physiologische, transitorische AMS der Neugeborenen vorübergehend zu beseitigen und dadurch die Sepsisrate bei Säuglingen - speziell bei Frühgeborenen - zu senken?

Um der Beantwortung dieser Frage näher zu kommen, verabreichten wir 32 frühgeborenen Kindern spätestens 12 Stunden nach der Geburt 2,0 ml eines IgG/M-Präparates (Gamma-M-Konzentrat, BEHRINGWERKE). Tägliche quantitative Bestimmungen der Ig-Spiegel vom 1. bis 7.Tag sollten Aufschluß geben über Verträglichkeit, Resorption und Abbau dieser Präparate. Auch bei dieser Versuchsreihe handelte es sich um Längsschnittuntersuchungen.

Als Ausgangswerte legten wir die von uns bestimmten Normwerte zugrunde (S. 29 bis 34). Sie sind in den Abbildungen zum Vergleich mit eingezeichnet.

Es war zu klären, ob beide Kollektive - die Kinder unseres Normbereiches und die Kinder, welche das IgG/M-Präparat erhalten hatten - im Hinblick auf die Serumspiegel von IgM statistisch signifikante Unterschiede aufwiesen. Zur Prüfung dieser Vermutung zogen wir den t-Test heran.

Darüber hinaus bestimmten wir in allen Seren quantitativ das Alpha-2-Makroglobulin und das IgG sowie das Gesamteiweiß.

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind in den Tab. 16 bis 23 und Abb. 6 und 7 zusammengefaßt.

Nabelblut	Gesamt- eiweiß g/100 ml	IgM mg/100 ml	IgG mg/100 ml	Alpha-2- Makroglobulin mg/100 ml
Zahl der Untersuchungen	20	20	18	17
Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes	6,2 ± 0,16	12,5 ± 0,73	1300 ± 54	330 ± 13,6
Standard- abweichung	± 0,72	± 3,3	± 225	± 56

Tabelle 16: Quantitative Bestimmungen des Gesamteiweißes und der Serumspiegel der IgM und IgG sowie des Alpha-2-Makroglobulins bei Frühgeborenen im Nabelvenenblut (vor Gabe eines IgG/M-Präparates)

1. Tag	Gesamt- eiweiß g/100 ml	IgM mg/100 ml	IgG mg/100 ml	Alpha-2- Makroglobulin mg/100 ml
Zahl der Untersuchungen	16	20	18	17
Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes	6,7 ± 0,31	24,3 ± 1,15	1360 ± 86	370 ± 16
Standard- abweichung	± 1,24	± 5,0	± 360	± 65,6
Signifikanz		$t \leq 0,1\%$		

Tabelle 17: Quantitative Bestimmungen des Gesamteiweißes und der Serumspiegel der IgM und IgG sowie des Alpha-2-Makroglobulins bei Frühgeborenen am 1. Tag (nach Gabe eines IgG/M-Präparates)

2. Tag	Gesamt- eiweiß g/100 ml	IgM mg/100 ml	IgG mg/100 ml	Alpha-2- Makroglobulin mg/100 ml
Zahl der Untersuchungen	13	20	17	17
Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes	6,6 ± 0,26	28,1 ± 0,95	1240 ± 78	370 ± 21,2
Standard- abweichung	± 0,95	± 4,2	± 302	± 87
Signifikanz	-	$t \leq 0,1\%$	-	-

Tabelle 18: Quantitative Bestimmungen des Gesamteiweißes und der Serumspiegel der IgM und IgG sowie des Alpha-2-Makroglobulins bei Frühgeborenen am 2. Tag (nach Gabe eines IgG/M-Präparates)

3. Tag	Gesamt- eiweiß g/100 ml	IgM mg/100 ml	IgG mg/100 ml	Alpha-2- Makroglobulin mg/100 ml
Zahl der Untersuchungen	13	20	14	17
Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes	6,25 ± 0,36	29,2 ± 1,3	1265 ± 74	415 ± 21,8
Standard- abweichung	± 1,3	± 5,7	± 273	± 86,5
Signifikanz	-	$t \leq 0,1\%$	-	$t = 10\%$

Tabelle 19: Quantitative Bestimmungen des Gesamteiweißes und der Serumspiegel der IgM und IgG sowie des Alpha-2-Makroglobulins bei Frühgeborenen am 3.Tag (nach Gabe eines IgG/M-Präparates)

4. Tag	Gesamt- eiweiß g/100 ml	IgM mg/100 ml	IgG mg/100 ml	Alpha-2- Makroglobulin mg/100 ml
Zahl der Untersuchungen	12	20	12	12
Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes	6,7 ± 0,2	28,5 ± 1,1	1090 ± 36	405 ± 27,2
Standard- abweichung	± 0,79	± 6,2	± 126	± 99,9
Signifikanz	-	$t \leq 0,1\%$	-	-

Tabelle 20: Quantitative Bestimmungen des Gesamteiweißes und der Serumspeigel der IgM und IgG sowie des Alpha-2-Makroglobulins bei Frühgeborenen am 4. Tag (nach Gabe eines IgG/M-Präparates)

5. Tag	Gesamt- eiweiß g/100 ml	IgM mg/100 ml	IgG mg/100 ml	Alpha-2- Makroglobulin mg/100 ml
Zahl der Untersuchungen	12	20	14	12
Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes	7,2 ± 0,4	25,8 ± 1,4	1170 ± 65	400 ± 29,4
Standardab- weichung	± 1,3	± 5,6	± 240	± 103
Signifikanz	-	$t \leq 30\%$	-	-

Tabelle 21: Quantitative Bestimmungen des Gesamteiweißes und der Serumspeigel der IgM und IgG sowie des Alpha-2-Makroglobulins bei Frühgeborenen am 5. Tag (nach Gabe eines IgG/M-Präparates)

6. Tag	Gesamt- eiweiß g/100 ml	IgM mg/100 ml	IgG mg/100 ml	Alpha-2- Makroglobulin mg/100 ml
Zahl der Untersuchungen	11	10	9	10
Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes	6,5 ± 0,17	28,4 ± 2,2	1135 ± 60	425 ± 24,4
Standard- abweichung	± 0,56	± 6,5	± 181	± 63,5
Signifikanz	-	$t \leq 40\%$	-	-

Tabelle 22: Quantitative Bestimmungen des Gesamteiweißes und der Serumspiegel der IgM und IgG sowie des Alpha-2-Makroglobulins bei Frühgeborenen am 6. Tag (nach Gabe eines IgG/M-Präparates)

7. Tag	Gesamt- eiweiß g/100 ml	IgM mg/100 ml	IgG mg/100 ml	Alpha-2- Makroglobulin mg/100 ml
Zahl der Untersuchungen	6	11	9	10
Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes	6,4 ± 0,3	30,0 ± 1,8	1171 ± 30,7	413 ± 30,7
Standard- abweichung	± 1,2	± 8,1	± 182	± 103
Signifikanz	-	-	-	-

Tabelle 23: Quantitative Bestimmungen des Gesamteiweißes und der Serumspiegel der IgM und IgG sowie des Alpha-2-Makroglobulins bei Frühgeborenen am 7. Tag (nach Gabe eines IgG/M-Präparates)

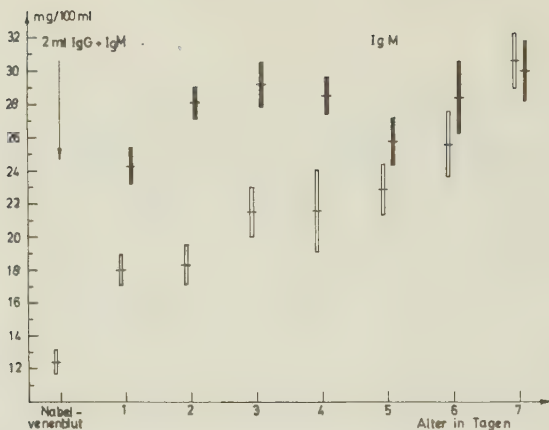


Abb. 6: Quantitative Verlaufsbestimmungen der IgM-Serumkonzentrationen nach i.m.-Injektionen von 2,0 ml des IgG/M-Präparates (ausgefüllte Kästchen! Leere Kästchen: Kontrollgruppe; Kinder ohne IgG/M-Injektionen (Normalbereich, S.29-34)

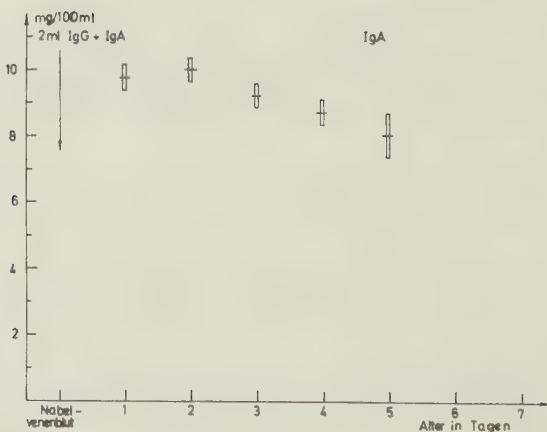


Abb. 7: Quantitative Verlaufsbestimmungen der IgA-Serumkonzentrationen nach i.m.-Injektionen von 2,0 ml eines IgG/A-Präparates

Ergebnisse

Zur Kontrolle unserer Normalwerte und um sicher zu gehen, kein Kind mit hohen Ig-Ausgangswerten in diesen Versuch mit aufzunehmen, bestimmten wir das Gesamteiweiß und quantitativ die Serumspiegel von IgM, IgG und Alpha-2-Makroglobulin im Nabelvenenblut unserer Probanden. Wie Tab. 16 zeigt, besteht eine sehr gute Korrelation zwischen den Werten beider Gruppen (Normalbereich und Kontrollgruppe, S.29)

Die höchsten IgM-Serumspiegel wurden am 2. und 3. Tag post injectionem gemessen (Tab. 18-19). Die Annahme, daß die Unterschiede der IgM-Serumspiegel beider Gruppen rein zufällig sind, konnten wir vom 1. bis 4. Tag mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 0,1% verwerfen. Nach dem 4. Tag nähern sich die Mittelwerte beider Kollektive, um am 6. und 7. Tag beinahe identisch zu werden (Abb.6). Diese Ergebnisse stimmen mit Untersuchungen überein, die bei jungen Patienten mit Agammaglobulinämie gemacht wurden (PACHE, 81) wie auch mit den rein rechnerisch zu erwartenden Werten (S.42).

Die Serumspiegel für das Alpha-2-Makroglobulin lagen im Mittel bei den Kindern, die das IgG/M-Präparat erhalten hatten, etwas höher als in der Vergleichsgruppe (Tab. 8-23). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Möglicherweise erklären sich die höheren Werte der IgG/M-Gruppe durch die Tatsache, daß in dem IgG/M-Präparat eine geringe Menge von Alpha-2-Makroglobulin enthalten ist.

Zusammenfassung

Intramuskulär injiziertes IgG/M wird resorbiert, wobei am 2. bis 3. Tag nach der Injektion ein Maximum an Resorption erreicht wird. Nach dem 4. Tag kann i.m. injiziertes IgG/M nicht mehr mit Sicherheit nachgewiesen werden.

Kommentar

Bei der Resorption i.m. injizierter IgG/M besteht ungefähr 4 Tage lang ein relatives Gleichgewicht zwischen der Resorption aus dem Muskeldepot, dem Abbau im Blut und am Ort der Injektion sowie der Verteilung zwischen Serum und extravasalem Raum. Ab dem 5. Tag überwiegen die Abbauvorgänge auf der Seite des passiv zugeführten IgM, während gleichzeitig die körpereigene IgM-Produktion nach einer relativen Latenzperiode in den ersten 4 bis 5 Lebenstagen steil ansteigt (S.30-33). TYMPNER (120) kam bei Untersuchungen zur Resorption des IgM aus dem Muskelgewebe zu folgenden Ergebnissen (zit. nach 120):

"Für den Übertritt des in das Muskelgewebe injizierten IgM-Globulins in das strömende Blut bieten sich drei Möglichkeiten zur Erklärung an.

1. Bei der Injektion kommt es zur Zerstörung kleiner Gefäße. Das IgM kann direkt in das Blut kommen.
2. Das IgM wird als Femdkörper aufgefaßt. Es kommt zu einer lokalen Entzündung. Die Folge ist eine Weiterstellung der Gefäßmaschen und eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität.
3. Das makromolekulare IgM kommt über den Lymphweg in das strömende Blut" (97).

Von besonderem klinischen Interesse ist die Frage, wieviel IgM denn überhaupt resorbiert wird. Um diese Frage nicht nur experimentell zu beantworten, rechneten wir annäherungsweise aus, wieviel IgM bestenfalls nach i.m. Injektion des von uns verwendeten IgG/M-Präparates (Gamma-M-Konzentrat, BEHRINGWERKE) im Serum nachzuweisen sein müßte:

Ein Frühgeborenes mit 2000 g Geburtsgewicht hat ca. 100 ml Plasma (23).

Mit 2 ml einer Lösung, die 1,5 - 2 g IgM in 100 ml enthält, injiziert man 30 - 40 mg IgM. Davon sollen ca. 50% im Muskel abgebaut werden (47,70,119). Es verbleiben also 15 - 20 mg, welche in das strömende Blut

aufgenommen werden. Davon verschwinden 20% im Extravasalraum (49,105), so daß im Serum noch 12 - 16 mg nachweisbar sein müßten. Bei einem Plasmavolumen von 100 ml bedeutete dies, daß eine Anhebung des IgM-Serumspiegels um ungefähr 12 - 16 mg% erwartet werden könnte.

Die Tab. 16-23 und Abb. 6-7 zeigen eine gute Übereinstimmung mit diesen Überlegungen.

H. Quantitative Bestimmungen des IgA in Seren
Frühgeborener während der ersten Lebenswoche
bei Anwendung eines IgG/A-Präparates

In analoger Weise wie im vorigen Kapitel beschrieben, injizierten wir 12 frühgeborenen Kindern innerhalb der ersten 12 Stunden nach der Geburt 2,0 ml eines IgG/A-Präparates (Gamma-A-Konzentrat, BEHRINGWERKE). Auf ergänzende quantitative Bestimmungen des IgG und Alpha-2-Makroglobulins sowie des Gesamteiweißes verzichteten wir bei dieser Untersuchung, da diese Parameter im IgM-Parallelversuch keine wesentlichen Veränderungen gezeigt hatten.

Die Ergebnisse sind in Tab. 24 und Abb. 7 zusammengefaßt.

Tag	Nabel- blut	1	2	3	4	5	6
Zahl der Untersuchungen	12	12	12	11	11	10	9
Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes	2	9,8	10,0	9,2	8,7	8,0	7,2
	-	$\pm 0,33$	$\pm 0,33$	$\pm 0,36$	$\pm 0,38$	$\pm 0,65$	$\pm 0,71$
Standard- abweichung	-	$\pm 1,37$	$\pm 1,15$	$\pm 1,42$	$\pm 1,15$	$\pm 1,73$	$\pm 1,9$

Tabelle 24: Quantitative Bestimmung des IgA (mg/100 ml)
während der ersten 6 Lebenstage im Serum früh-
geborener Kinder nach Gabe eines IgG/A-Präparates

Zusammenfassung

Intramuskulär injiziertes IgA wird resorbiert, wobei am 1. und 2. Tag nach der IgG/A-Injektion die höchsten Serumspiegel erreicht werden. Dann fallen die IgA-Serumspiegel kontinuierlich ab. Bei Kontrolluntersuchungen am 12. Tag nach der Injektion konnte kein IgA mehr gefunden werden.

Kommentar

Im Vergleich zu unserem Normalbereich für IgA während der ersten Woche (S.29-34), der mit 'Kein sicherer Nachweis für IgA' umschrieben werden könnte, ist nach i.m.-Injektion von 2,0 ml eines IgG/A-Präparates bei den gleichen Kindern (Längsschnittuntersuchungen) ein sicherer Proteinnachweis im Serum möglich. IgA wird ins strömende Blut aufgenommen, erreicht dort während der ersten 3 Tage nach der Injektion die höchsten Werte und wird dann langsam abgebaut. Wahrscheinlich besteht auch hier für einige Tage zwischen der Resorption, dem Abbau im Blut und am Ort der Injektion sowie den Verteilungsvorgängen zwischen intra- und extravasalem Raum ein relatives Gleichgewicht, wogegen ab dem 4. Tag die Abbauvorgänge überwiegen. Die körpereigene IgA-Produktion setzt erst in der zweiten Hälfte des ersten Lebensmonats ein (47,120). Auch diese Ergebnisse stehen in Übereinklang mit Untersuchungen, die bei jungen Patienten mit Antikörpermangelsyndromen angestellt wurden (81).

Auch für die Nachweisbarkeit des IgA und die unter günstigen Bedingungen zu erwartenden Serumspiegel nach i.m.-Applikation eines IgG/A-Präparates rechneten wir ein Beispiel durch, um unsere Versuchsergebnisse zu überprüfen:

Das IgG/A-Präparat enthält ca. 2 g/100 ml IgA, entsprechend 40 mg/2 ml. Von den 40 mg, die injiziert werden, bleiben ca. 50% am Ort der Injektion liegen (47,70) und werden dort abge-

baut. Von den 20 mg, welche ins strömende Blut aufgenommen werden, wandert die Hälfte in den Extravasalraum (105), so daß endlich ca. 10 mg im Blut verbleiben. Bei einem Frühgeborenen mit 2000 g Geburtsgewicht und einem Plasmavolumen von ca. 100 ml (23) entspräche diese Menge 10 mg%.

Zwischen theoretisch zu erwartenden Werten und unseren experimentellen Ergebnissen besteht eine sehr gute Korrelation (Tab. 24 und Abb. 7).

I. Verträglichkeit der IgG/M- und IgG/A-Präparate

Nach i.m. Injektion des IgG/A-Präparates kam es bei einigen Kindern zu heftigeren Reaktionen wie Schwellung der Tonsillen und Lymphknoten am Kieferwinkel und einmaligen, jedoch ausgeprägten Temperatursteigerungen.

Nach i.m. Injektion des IgG/M-Präparates zeigte keines der Kinder wesentliche Unverträglichkeitserscheinungen. Lediglich mäßige Temperaturerhöhungen und geringe lokale Reizungen wurden beobachtet.

3. Schlußfolgerungen für die Therapie

Intramuskulär injiziertes IgG/M oder IgG/A wird resorbiert, erreicht sein Konzentrationsmaximum jedoch erst am 2. bis 3. Tag nach der Injektion. Bei entsprechendem klinischen Verdacht muß deswegen möglichst früh injiziert werden, da ein rascher Wirkungseintritt nicht erwartet werden kann. Durch die lange Verweildauer im Muskel kommt es zu einem erheblichen Wirkungsverlust. Dies bedeutet, daß ausreichend hoch dosiert werden muß, um einen Erfolg zu erreichen (mindestens 1,0 ml/kg Körpergewicht).

Ausführliche Empfehlungen zur i.m. Therapie mit IgG/M und IgG/A finden sich bei TYMPNER (120).

K. Quantitative IgM-Bestimmungen in den Seren von 168 frühgeborenen Kindern im Rahmen einer Doppel-blindstudie zur IgM-Prophylaxe

Nach einem Vorschlag von MARGET (1968) kam zwischen den BEHRINGWERKEN, Marburg, und sieben großen Kinder- und Frauenkliniken Süddeutschlands eine Zusammenarbeit zustande mit dem Ziel, Verträglichkeit und prophylaktische klinische Wirksamkeit eines IgG/M-Präparates (Gamma-M-Konzentrat, BEHRINGWERKE) in einem Feldversuch zu untersuchen.

Frühgeborene Kinder bekamen am 1. Lebenstag entweder 2,0 ml Albumin (Placebo) oder 2,0 ml des IgG/M-Präparates i.m. injiziert. Der behandelnde Arzt war vom Inhalt der einzelnen Chargen nicht unterrichtet, da diese lediglich numeriert und zentral verschlüsselt waren. Ausführliche klinische Angaben wurden auf Fragebogen erfaßt.

Wir bestimmten bei 168 Kindern das Gesamteiweiß und die Serumspiegel der IgM und Alpha-2-Makroglobuline. Die entsprechenden Blutproben waren am 1. Tag (vor der Injektion) und am 7. Tag (nach der Injektion) abgenommen worden. Zusätzlich analysierten wir die Verteilung der Serum-eiweißkörper in der Elektrophorese. Zum Zeitpunkt unserer Bestimmungen der einzelnen Serumeiweißkörper standen uns keinerlei Angaben über das Frühgeborene und die Natur der injizierten Charge zur Verfügung. Erst später wurden uns die in den Fragebogen erfaßten Daten zugänglich gemacht und zugleich die Ampullennummern nach Albumin oder IgM-Gaben dechiffriert.

Im folgenden wird eine Auswertung unserer quantitativen Bestimmungen versucht. Dabei ist jedoch zu bemerken, daß der Zeitpunkt der 2. Blutentnahme nicht glücklich gewählt war, wie unsere späteren Untersuchungen (S.29-34) zeigen sollten.

Von insgesamt 168 frühgeborenen Kindern konnten 145 ausgewertet werden. Von 23 Kindern fehlten entweder die zweiten Seren oder diese stammen von einem späteren als

dem 7. Tag. 66 Kinder (= 45,5%) bekamen 2,0 ml Albumin (Placebo), 79 Frühgeborene (= 54,5%) 2,0 ml des IgG/M-Präparates kurz nach der Geburt i.m. injiziert. Die Ergebnisse sind in den Tab. 25-28 zusammengefaßt.

In beiden ausgeglichenen (siehe Vergleich der Werte am 1. Tag, Tab. 25-26) Kollektiven stiegen innerhalb der ersten 7 Lebenstage die Serumspiegel für das IgM um ungefähr das Doppelte an (Tab. 27-28). Diese Werte korrelieren gut mit unserem Normalbereich (Tab. 9-15). Der etwas niedrigere Ausgangswert für IgM am 1. Tag im Feldversuch gegenüber unserem Normalkollektiv dürfte in einem relativ größeren Anteil an immaturen Frühgeborenen (Geburtsgewicht kleiner als 1501 g) in dieser Gruppe seine Erklärung finden.

1. Tag	Gesamt- eiweiß g/100 ml	IgM mg/100 ml	Alpha-2- Makroglob. mg/100 ml	Albumin Rel. %	Alpha-2- Globulin Rel. %	Gamma- glob. Rel. %
Zahl der Untersuchungen	27	66	35	42	30	41
Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes	4,9 ±0,19	13,8 ± 1,0	287 ± 13,8	62,9 ± 1,4	9,17 ±0,6	14,0 ± 0,64
Standard- abweichung	±1,0	± 7,1	± 81	± 9,1	±3,3	± 4,1

Tabelle 25: Quantitative Proteinbestimmungen bei frühgeborenen Kindern am 1. Lebenstag (vor Injektion von 2,0 ml eines Albumin-(Placebo)-Präparates)

1. Tag	Gesamt- eiweiß g/100 ml	IgM mg/100ml	Alpha-2- Makroglob. mg/100ml	Albumin Rel. %	Alpha-2- Globulin Rel. %	Gamma- glob. Rel. %
Zahl der Untersuchungen	35	79	38	56	41	55
Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes	5,39 ±0,15	14,6 ± 0,9	289 ± 12,6	63,4 ± 0,84	8,4 ±0,48	14,9 ± 0,51
Standard- abweichung	±0,91	± 7,0	± 75,6	± 6,3	±3,1	± 3,8

Tabelle 26: Quantitative Proteinbestimmungen bei frühgeborenen Kindern am 1. Lebenstag (vor Injektion von 2,0 ml eines IgG/M-Präparates)

7. Tag	Gesamt- eiweiß g/100 ml	IgM mg/100 ml	Alpha-2- Makrogl. mg/100 ml	Albumin Rel. %	Alpha-2- Globulin Rel. %	Gamma- glob. Rel. %
Zahl der Untersuchungen	37	79	35	55	40	53
Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes	5,27 +0,12	33,5 + 1,45	300 + 16,5	61,8 + 1,15	13,6 + 0,55	14,0 + 0,54
Standard- abweichung	+0,77	+12,7	+ 86,0	+ 8,5	+ 3,5	+ 3,9

Tabelle 27: Quantitative Proteinbestimmungen bei frühgeborenen Kindern am 7. Lebenstag (nach Injektion von 2,0 ml eines IgG/M-Präparates)

7. Tag	Gesamt- eiweiß g/100 ml	IgM mg/100 ml	Alpha-2- Makrogl. mg/100 ml	Albumin Rel. %	Alpha-2- Globulin Rel. %	Gamma- glob. Rel. %
Zahl der Untersuchungen	32	66	33	42	33	42
Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes	5,15 +0,15	31,3 + 1,05	315 + 14,3	64,9 + 1,2	10,0 + 0,83	12,4 + 0,62
Standard- abweichung	+0,85	+ 8,5	+ 77,3	+ 8,0	+ 4,7	+ 4,0

Tabelle 28: Quantitative Proteinbestimmungen bei frühgeborenen Kindern am 7. Lebenstag (nach Injektion von 2,0 ml eines Albumin-(Placebo)-Präparates)

2. Hohe (größer als 23 mg%) IgM-Werte am 1. Tag bei
15 von 145 frühgeborenen Kindern (= 10,3%)

Aus dem Kollektiv (= 145) fielen 15 Kinder (= 10,3%) durch IgM-Serumspiegel am 1. Tag auf, die deutlich über der 2-Sigma-Grenze (größer als 23 mg%) unseres Normbereiches lagen. In Tab. 29 stellten wir die IgM-Werte und deren Ursachen, bzw. Hinweise auf mögliche Ursachen zusammen.

Ein vorzeitiger Blasensprung setzt das Kind sehr frühzeitig mannigfachen antigenen Reizen aus; daher ist es möglich, daß der kindliche Organismus auch sehr frühzeitig mit der körpereigenen IgM-Produktion beginnt (121). Aus den wenigen uns zur Verfügung stehenden Fällen gewannen wir den Eindruck, daß zwischen dem Zeitpunkt des Blasensprungs und dem Serumspiegel von IgM eine Korrelation besteht: Je länger der vorzeitige Blasensprung - vom Zeitpunkt der Geburt aus gesehen - zurückliegt (die Wehentätigkeit also nicht rechtzeitig einsetzte), desto höher der IgM-Serumspiegel. Zur Bekräftigung dieser Annahme fanden wir in unserem Patientengut auch einige Kinder mit der Angabe "vorzeitiger Blasensprung" und nicht über die Norm erhöhten IgM-Werten am 1. Tag. Genauere Nachforschungen ergaben, daß bei diesen Kindern der vorzeitige Blasensprung nur wenige Stunden vor der Geburt stattgefunden hatte.

Die Angabe "grünes Fruchtwasser", verbunden mit einer Azidose des Neugeborenen, kann auf eine vorübergehende Hypoxie verschiedenster Ursache, aber auch auf eine Infektion der Mutter während der Schwangerschaft hinweisen (120).

Akute Harnwegsinfekte der Mutter in der Gravidität wie auch chronische Nephropathien (z.B. eine chronische Pyelonephritis) führen zu Komplikationen. Die Frühgeborenenrate dieser Mütter wie auch die perinatale Mortalität der Kinder dieser Mütter ist höher als bei gesunden Müttern (44).

Das Erythema toxicum neonatorum kann - neben vielen anderen möglichen Ursachen - ebenfalls ein Hinweis auf eine infektiöse Noxe sein (57).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß erhöhte Spiegel für das IgM im Serum neugeborener Kinder als Zeichen einer abgelaufenen Infektion gewertet werden können. Da die körpereigene IgM-Produktion physiologischerweise erst mit dem extrauterinen Leben einsetzt (S.11), weisen hohe IgM-Werte im Nabelvenenblut oder im Serum während der ersten Lebenstage auf eine intrauterine Infektion hin (88, 120). Zumeist handelt es sich dabei um eine Zytomegalie, Röteln, Herpes simplex, Lues, Toxoplasmose und andere bakterielle Infektionen (40,62,72, 73,84,100-102,106,110).

Bei Zwillingen besteht die Möglichkeit einer fetofetalen Transfusion. Eine materno-fetale Transfusion, die ebenfalls zu hohen Ig-Konzentrationen im Serum eines neugeborenen Kindes führt, kann mit der Methode nach KLEIHAUER und BETKE (60) oder noch besser mit der Methode nach SANGUANSEMSRI und BETKE ausgeschlossen werden.

Krankenblatt- Nummer	IgM mg/100 ml	Ursache oder Hinweis auf mögliche Ursachen
2017/16 Tü	36,0	Vorzeitiger Blasensprung
1858/16 Tü	25,5	Vorzeitiger Blasensprung
11668/68 Ha	71,5	Vorzeitiger Blasensprung
1493/16 Tü	25,0	Vorzeitiger Blasensprung
13611/68 Ha	25,0	Grünes Fruchtwasser + Azidose
1880/16 Tü	73,0	Grünes Fruchtwasser + Azidose
1904/16 Tü	27,5	Mutter: Chronische Pyelonephritis
2172/16 Tü	48,5	(Erythema toxicum neonatorum)
14604/68 Ha	31,5	Zwilling
1871/68 Tü	27,5	Zwilling
2404/7/8 Ha	47,0	Zwilling
14605/68 Ha	29,0	Zwilling
2130/68 Tü	25,0	Zwilling
3346/7/8 Ha	35,0	?
2105/68 La	43,0	?

Tabelle 29: Hohe (größer als 23 mg%) IgM-Werte am
1.Tag bei 15 von 145 Kindern (= 10,3%)

Tü = Universitätskinderklinik Tübingen

Ha = Kinderklinik im Städt. Krankenhaus Harlaching

La = Kinderklinik in der Lachnerstraße, München

3. Hohe (größer als 40 mg%) IgM-Werte am 7. Tag bei 27 von 145 Frühgeborenen (= 18,5%)

Von den 145 Kindern unseres gesamten Kollektives fielen 27 durch hohe IgM-Serumspiegel am 7.Lebenstag auf (= 18,5%). Als Grenzwert galt uns der obere 2-Sigma-Grenzwert des Normalbereiches (Tab.15). In Tab.30 stellten wir die Werte und deren mögliche Ursachen oder Hinweise auf solche zusammen.

Krankenblatt- Nummer	IgM mg/100 ml	Ursache oder Hinweis auf mögliche Ursachen
2047/16 Tü	70,0	V.a. Pneumonie bei Atemnotsyndrom
1376/68 Tü	57,0	Aspirationspneumonie
1533/16 Tü	52,0	M. Down mit V.a. Colisepsis
1880/16 Tü	125,0	Mangelgeburt, Exanthem
643/68 Tü	60,0	Mutter: Pyelonephritis Kind: Hautblutungen + Exanthem
2466/68 Tü	44,5	Mutter: chronische Nephropathie Kind: Mangelgeburt, wässrige Stühle
1904/16 Tü	62,0	Mutter: chronische Pyelonephritis
706/68 Tü	60,0	Mutter: perityphlitischer Abszeß
1254/16 Tü	46,0	wässrige Stühle (E. coli, Streptok.)
1563/16 Tü	43,0	wässrige Stühle (Klebsiellen, Pyocyan.) schwere eitrige Conjunktivitis
1892/68 Tü	51,5	schwere eitrige Conjunktivitis (E. coli)
1328/68 Ha	71,5	schwere eitrige Conjunktivitis (Staphyl.)
2017/16 Tü	73,0	vorzeitiger Blasensprung mit bereits hohem Wert am 1. Tag
10280/68 Ha	42,5	Plasmainfusionen
1786/16 Tü	41,0	Plasmainfusion
1858/16 Tü	130,0	Plasmainfusion + Bluttransfusion
1304/68 Tü	100,0	Plasmainfusion + Austauschtransfusion
1871/68 Tü	79,5	Plasmainfusionen
2502/16 Tü	42,5	Plasmainfusionen
2417/16 Tü	51,5	Plasmainfusion + Austauschtransfusion
1249/16 Tü	41,0	Austauschtransfusion
2208/16 Tü	75,0	Austauschtransfusionen
11957/68 Ha	66,5	Austauschtransfusionen
2358/68 Tü	48,0	Austauschtransfusion + Gamma-Venin
39/16 Tü	57,5	Mehrmals Gamma-Venin
1282/16 Tü	57,0	?
1893/68 Tü	73,0	?

Tabelle 30: Hohe (größer als 40 mg%) IgM-Werte am
7. Tag bei 27 von 145 Frühgeborenen (= 18,5%)
und deren (mögliche)- Ursachen

Faßt man die klinischen Angaben nach ihrer Häufigkeit zusammen, dan ergibt sich das Bild der Tab.31:

Klinische Angaben	Zahl der Fälle
Austauschtransfusionen, Plasmainfusionen, Gamma-Venin	12
Vorzeitiger Blasensprung	4
Mutter: Chronische Nephropathie	3
Schwere eitrige Conjunktivitis	3
Wässrige Stühle	2
Mangelgeburt	2
Pneumonie	2
M. Down mit V.a. Colisepsis	1
Keine klinische Erklärung	2

Tabelle 31: Klinische Angaben und deren Häufigkeit
bei 27 Frühgeborenen mit hohen IgM-Serum-
spiegeln am 7.Tag

Die Addition der Fallzahlen ergibt mehr als 27. Dies erklärt sich durch Kombination mancher Krankheitsbilder bei einzelnen Kindern.

Es zeigte sich, daß in 12 Fällen der hohe IgM-Serumspiegel am 7.Tag durch größere Mengen an passiv zugeführtem IgM zu erklären waren. Bei insgesamt

13 von 27 Kindern waren Infektionen, teils intrauterin, teils während der ersten Lebenswoche, als Ursachen der hohen IgM-Serumspiegel am 7. Tag wahrscheinlich. In 2 Fällen konnte klinisch keine Klärung erzielt werden.

Diese Untersuchungen weisen ebenso wie in K.2 (S.52) auf die diagnostische Bedeutung quantitativer Bestimmungen von IgM zur Erkennung abgelaufener oder noch bestehender Infektionen in der Neugeborenenperiode hin.

4. Quantitative IgM-Bestimmungen bei 13 frühgeborenen Zwillingspaaren und 3 frühgeborenen Drillingen am 1. und 7. Lebenstag nach Injektion eines Albumin- oder IgG/M-Präparates

Unter den 145 Kindern waren 13 Zwillingspaare und einmal Drillinge. In der Tab. 32 finden sich die wichtigsten Daten dieser Kinder. Abweichungen von unseren Normalwerten (Tab.8-13) sind zum größten Teil aus der Spalte: 'Klinik' erklärbar. Intrauterine und perinatale Infektionen sowie Austauschtransfusionen sind auch hier die häufigsten Ursachen hoher IgM-Werte am 7. Tag. Zwischen Geburtsgewicht und IgM-Produktion scheint eine Abhängigkeit zu bestehen (47). Mit Sicherheit können wir sagen, daß durch die IgG/M-Injektion die körpereigene IgM-Produktion nicht unterdrückt wurde (117) wie unseres Erachtens eindeutig anhand der Abb.7 (S.40) belegt werden kann. Eine klinische Wirksamkeit der IgG/M-Prophylaxe ließ sich aus diesem Kollektiv nicht belegen.

Krankenblatt- Nummer	Geburts- gewicht in g	IgM (mg%)				Klinik
		nach		nach		
		2,0 ml Albumin		2,0 ml IgG/M		
		i.m.		i.m.		
		1.Tag	7.Tag	1.Tag	7.Tag	
a) 10517/68 Ha	1720			3,5	7	
b) 10513/68 Ha	2220	5	32			Plasmainfusion
a) 1435/16 Tü	2140			11	17	
b) 1436/68 Tü	2300	10	18			
a) 1183/68 Tü	2380			8	27	Dyspepsie (Klebsiellen)
b) 1184/68 Tü	1930			8	17	
a) 2311/16 Tü	2050			19,5	32,5	Vorz. Blasensprung
b) 2312/68 Tü	1940	17	20,5			Vorz. Blasensprung + Aspirationspneumonie
a) 2358/68 Tü	1450	17	48			Vorz. Blasensprung + Austauschtransfusion
b) 2359/68 Tü	1290	20	22			Vorz. Blasensprung
a) 1892/68 Tü				15	51	Conjunktivitis (E.coli)
b) 1893/68 Tü				20	73	Conjunktivitis (E.coli)
a) 14604/68 Ha	1900	31	60			Dyspepsie (Staphylok.)
b) 14605/68 Ha	2400			29	62	Dyspepsie (Staphylok.)
a) 1869/68 Tü	1140			19	37	grünes Fruchtwasser +
b) 1871/68 Tü	1750	27	80			Azidose + Plasmainf. bei beiden Zwillingen
a) 13608/68 Ha	2400	9,5	12			Dyspepsie (Staphylok.)
b) 13609/68 Ha	2100			7	28	Dyspepsie (Staphylok.)
a) 2130/68 Tü	2110	26	28			Dyspepsie
b) 2131/68 Tü	1860	17	19			Dyspepsie
a) 687/68 Tü	2400	4	15			Dyspepsie (Klebsiellen)
b) 688/68 Tü	1680	4	16			Dyspepsie (Klebsiellen)
a) 1911/68				0	27,5	Atemnotsyndrom
b) 1912/68				0	20	Atemnotsyndrom
a) 14524/68 Ha	1520	17	62			Hydramnion
b) 14525/68 Ha	1700	19	60			Hydramnion
a) 14989/68 Ha	2210	13	29			grünes Fruchtwasser +
b) 14990/68 Ha	1700			11	20	Azidose + Dyspepsie
c) 14991/68 Ha	1700			12	21	bei allen 3 Kindern

Tabelle 32: Quantitative IgM-Bestimmungen bei 13 frühgeborenen
Zwillingspaaren und 3 frühgeborenen Drillingen am
1. und 7. Lebenstag nach Injektion eines Albumin-
oder IgG/M-Präparates

5. Quantitative Bestimmungen der IgM-Serumkonzentrationen bei 21 von 145 Frühgeborenen (= 14,5%), die (mit einer Ausnahme) im Verlauf der ersten 10 Lebenstage verstarben

Von 145 Kindern starben 20 innerhalb der ersten 10 Lebenstage, 1 Kind starb nach drei Monaten. Diese 21 verstorbenen Frühgeborenen entsprechen einer Mortalität von 14,5%. Die Mortalität bezogen auf jede der beiden Gruppen - die Placebo(Albumin)- und die IgG/M-Gruppe - differierte nur unwesentlich: Sie lag in der IgG/M-Gruppe mit 15,2% (12 Kinder von 79) etwas höher als in der Albumin-Gruppe mit 13,6% (9 Kinder von 66). Die wichtigsten Daten dieser Kinder sind in den Tab. 33-34 zusammengefaßt.

Betrachtet man die Geburtsgewichte der verstorbenen Kinder, dann fällt eine ganz unterschiedliche Verteilung auf die beiden Gruppen auf. Von den 12 verstorbenen Säuglingen der IgG/M-Gruppe waren je 6 immature (Geburtsgewicht bis 1500 g) und je 6 prämatüre (Geburtsgewicht 1501-2500 g) frühgeborene Kinder.

Bei den Kindern, welche lediglich Albumin(Placebo) erhalten hatten, war bei 9 Verstorbenen das Verhältnis von immaturen zu prämaturen Frühgeborenen wie 8:1.

Bei den meisten der verstorbenen Kindern war kurz nach der Geburt eine erhebliche Azidose (pH 7,25 - 7,09) nachweisbar. Bei allen Kindern war der Apgar-Index kleiner als 5, bzw. der Silvermann-Index größer als 5.

Die beiden Kinder in der Placebo-Gruppe, bei denen eine Sepsis sicher nachgewiesen werden konnte, starben an einer Hirnblutung. Von den 4 Kindern der IgG/M-Gruppe mit einer nachgewiesenen Sepsis starben 2 ebenfalls an einer zerebralen Blutung, 1 Kind an multiplen Aspirationen bei gleichzeitig bestehendem Ikterus. Lediglich bei einem Säugling mit einem Ventrikelseptumdefekt und einem Ellis van Crefeld-Syndrom spielte die Sepsis als Todesursache eine möglicherweise entscheidende Rolle.

Aus den Tab. 33-34 ziehen wir den Schluß, daß ein therapeutischer Effekt der IgM-Prophylaxe in der von uns angewendeten Form bei derart schwer geschädigten frühgeborenen Kindern nicht nachgewiesen werden kann, da massive Schädigungen (wie oben aufgeführt) durch die Injektion eines IgG/M-Präparates nicht beeinflußt werden können.

Abkürzungen zum Verständnis der Tab. 33-34 (S.61-64)

BK = Blutkultur
SK = Stuhlkultur
RA = Rachenabstrich
AA = Augenabstrich
S = Sektionsergebnis
pm = postmortal
V.a.= Verdacht auf ...

Tü = Universitätskinderklinik Tübingen
Ha = Kinderklinik im Städtischen Krankenhaus
Harlaching (München)
Fr = Universitätskinderklinik Freiburg

Krankenblatt- Nummer	Geburts- gewicht (g)	Tag der IgM Bestimmung	IgM (mg%)	Todesursache	Bakteriologische Untersuchungen	Besonderheiten
1639/16 Tü	910	1.	6,0	V.a.Hirnblutung	BK pm: Massen-	Steiß-Fußlage
		2.	4,0	+ Colicsepsis	haft E. coli	
1811/68 Tü	1160	1.	12,0	S:Vena terminalis	BK pm: Staphy-	Mutter: Chron. Pyelonephritis
		5.	6,5	Blutung	lokokken	
15555/68 Ha	850	1.	11,0	S:Allg.Unreife		
		2.	13,0	Prim.Atlektasen		
1667/16 Tü	1180	1.	12,0	V.a.Hirnblutung		
		5.	25,0			
2571/16 Tü	1200	1.	24,5	S:Tentoriumriß		Mutter:Ekklampsie
				Ventrikelblutung		
1824/68 Tü	1050	1.	6,5	S:Vena terminalis		Mutter: Chron. Pyelonephritis
		3.	5,0	Blutung		
1757/16 Tü	1100	1.	6,5	S:Vena terminalis Blutung		Hydrarnnion

Krankenblatt- Nummer	Geburts- gewicht (g)	Tag der IgM Bestimmung	IgM (mg%)	Todesursache	Bakteriologische Untersuchungen	Besonderheiten
11/1118/68Fr	1530	1.	10,0	Hirnblutung		Mutter:Hyperemesis
		2.	14,5			Hochfieberhafter Infekt vor der Geburt
894/16 Tü	1070	1.	6,0	S:Agyriet+Pneumonie (Tod im 3. Monat)	SK: Proteus	Hydramnion
		7.	14,0			Pierre-Robin'- Syndrom

Tabelle 33: IgM-Bestimmungen bei 9 von 66 Kindern, die am ersten Lebenstag 2,0 ml Albumin (Placebo) erhalten hatten und (mit einer Ausnahme) im Verlauf der ersten 6 Tage verstarben

Krankenblatt Nummer	Geburts- gewicht (g)	Tag der IgM Bestimmung	IgM (mg%)	Todesursache	Bakteriologische Untersuchungen	Besonderheiten
14960/68 Ha	2380	1. 7.	26,5 17,5	S:Ellis van Crefeld syndrom,Ventrikel- septumdefekt	BK:Klebsiellen	
896/16 Tü	1650	1. 7. 10.	6,0 10,0 10,0	S: Kernikterus Aspirationen	BK pm: Pyozyaneus RA: Paracoli AA: Pyozyaneus	
990/16 Tü	1900	1. 2.	19,0 19,0	S:Vena terminalis Blutung,Atelektasen	BK pm: Paracoli AA: Paracoli	Vorzeitiger Blasensprung
2434/16 Tü	1600	1. 3.	20,5 16,5	S:Vena terminalis Blutung,Hyaline Membranen	BK:Hämolysier. Streptokokken	Sektio wegen Plazenta prävia
2520/68 Tü	2320	1.	16,0	V.a. Hirnblutung V.a. Aspiration		Vorzeitiger Blasensprung
13445/68 Ha	1000	1. 2.	4,0 6,0	Unreife		

Krankenblatt- Nummer	Geburts- gewicht (g)	Tag der IgM Bestimmung	IgM (mg%)	Todesursache	Bakteriologische Untersuchungen	Besonderheiten
1529/16 Tü	1180	1. 3.	3,0 19,0	Unreife Atemnotsyndrom		Mutter ver- storb 3 Tage post partum an einer Perito- nitis (App. perforata?)
2423/16 Tü	1730	1.	16,0	S: Vena terminalis Blutung, Hyaline Membranen		Mutter: Präeklampsie
2269/68 Tü	1410	1.	16,0	V.a. Hirnblutung		
2471/16 Tü	1850	1.	16,0	V.a. Hirnblutung		
11385/68 Ha	1240	1. 5.	0 19,5	S: Kernikterus		
1917/16 Tü	1420	1. 5.	0 32	S: Vena terminalis Blutung		Steiß-Fußlage

Tabelle 34: IgM-Bestimmungen bei 12 von 79 Kindern, die am 1. Lebenstag 2,0 ml IgG/M erhalten hatten und mit einer Ausnahme im Verlauf der ersten 7 Lebenstage verstarben

6. IgM-Serumkonzentrationen bei 43 Kindern mit Infektionen.
Versuch einer Analyse der Wirksamkeit der IgM-Prophylaxe

Aus dem Feldversuch wurden uns 145 Seren zur Untersuchung geschickt. Nach den klinischen Angaben verstarben davon 21 Kinder. Bei insgesamt 43 der restlichen Kinder (= 34,7%) fanden sich klinische Hinweise auf eine infektiöse Schädigung. Von diesen 43 Frühgeborenen hatten 18 lediglich 2,0 ml Albumin (Placebo) und 25 2,0 ml eines IgG/M-Präparates (Gamma-M-Konzentrat, BEHRINGWERKE) kurz nach der Geburt i.m. erhalten.

Diese Daten sind in der Tab. 35 (S.66-69) zusammengefaßt.

Abkürzungen zum Verständnis der Tabelle 35 (S.66-69)

P = Placebo (Albumin), 2,0 ml i.m.

M = IgG/M, 2,0 ml i.m.

BK = Blutkultur

SK = Stuhlkultur

AA = Augenabstrich

NA = Nasenabstrich

NabA = Nabelabstrich

UK = Urinkultur

Eco = E. coli

Pro = Bakt. proteus

Ent = Enterokokken

Kle = Klebsiellen

Pyo = Pseudomonas pyocyanea

Par = Paracolibakterien

Str = Streptokokken

Sta = Staphylokokken

Sar = Sarzinen

Mon = Monilien

881/16 Tü	Atemnotsyndrom Conjunktivitis	BK:Eco/Pro SK:Eco/Pro/Ent AA:Sa	P	8	15	Nach 2 Monaten gesund
890/16 Tü	Skelettmißbildungen Schädel dysplasie	SK:Eco/Ent	P	8	15	Steißlage
643/68 Tü	Hautblutungen und Exanthem	-	P	15	60	Mutter: Chron. Pyelonephritis
832/16 Tü	Exanthem Dyspepsie	SK:Eco/Ent Kle/Pro	P	15	40	Vorzeitiger Blasensprung
976/16 Tü	Schnupfen Conjunktivitis	NA:Pyo	P	22	44	Im weiteren Verlauf Pneumonie
683/68 Tü	Dyspepsie	SK:Eco	P	8	37	-
687/68 Tü	Dyspepsie	SK:Eco/Ent	P	8	15	Zwilling
688/16 Tü	Dyspepsie	SK:Ent/Kle	P	8	16	Zwilling
1357/68 Tü	Dyspepsie	SK:Ent/Par	P	8	17	Klippel-Feil-Syndrom
1617/68 Tü	Dyspepsie	SK:Ent/Par	P	16	41	Vorzeitiger Blasensprung
1563/16 Tü	Dyspepsie Conjunktivitis	SK:Ent/Pyo/Kle	P	17	43	-
1759/16 Tü	Dyspepsie Conjunktivitis	SK:Eco/Ent/Kle	P	12	25	Im weiteren Verlauf schwere Pneumonie
648/16 Tü	Conjunktivitis	AA:Pyo	P	8	40	-

Krankenblatt- Nummer	Klinik	Bakteriolog. Untersuchungen	IgM oder Placebo	IgM (mg%) 1.Tag	7.Tag	Besonderheiten
909/68 Tü	-	SK:Ent/Kle	P	8	50	Sektio, Hydramnion
2466/68 Tü	Mangelgeburt Dyspepsie	-	P	15	44,5	Mutter: Chron. Pyelone- phritis, Kind: Zerebral- schaden
1533/16 Tü	Conjunktivitis	AA:Eco	P	8	52	M. Down + V.a. Coli-Sepsis
2359/16 Tü	Aspirations- pneumonie	-	P	20,5	21,5	Vorzeitiger Blasensprung
14604/68 Ha	Dyspepsie	SK:Sta	P	31,5	60,0	-
1376/68 Tü	Mangelgeburt Aspirationspneu- monie, Exanthem	-	M	12	57	Grünes Fruchtwasser und Azidose
638/16 Tü	Dyspepsie	NabA:Pyo/Ent/Eco	M	8	34	Im weiteren Verlauf Pneumonie
2648/16 Tü	Dyspepsie Conjunktivitis	-	M	17,5	28,5	Mutter: Nephropathie Hydramnion
1183/68 Tü	Dyspepsie	SK:Eco/Ent/Kle/Pyo	M	8	27	-
1786/16 Tü	Atemnotsyndrom	SK:Kle/Pyo	M	17,5	41	Plasma-Infusionen
1248/68 Tü	Atemnotsyndrom	SK:Par/Str	M	8	17	-
1213/68 Tü	Atemnotsyndrom	SK:Ent/Kle	M	8	18	-
966/16 Tü	Atemnotsyndrom	SK:Eco/Ent	M	8	20	Ikterus prolongatus

Krankenblatt- Nummer	Klinik	Bakteriolog. Untersuchungen	IgM oder Placebo	IgM (mg%) 1.Tag	7.Tag	Besonderheiten
1493/16 Tü	Atemnotsyndrom Conjunktivitis	AA:Ent NA:Pyo	M	25	34	Im weiteren Verlauf schwere Pneumonie
2818/68 Fr	Atemnotsyndrom Nephropathie	UK:Pyo	M	16,5	30	-
1484/16 Tü	Conjunktivitis	AA:Sta	M	8	15	-
1892/68 Tü	Conjunktivitis	AA:Eco	M	15,5	51,5	-
1328/68 Ha	Conjunktivitis	AA:Sta	M	8	71,5	-
2182/16 Tü	Conjunktivitis	-	M	17,5	25,5	Vorzeitiger Blasensprung
1675/16Tü	Conjunktivitis	AA:Eco SK:Pyo	M	0	25	Vorzeitiger Blasensprung
1880/16 Tü	Exanthem Mangelgeburt	-	M	73	125	grünes Fruchtwasser und Azidose
1304/68 Tü	Dyspepsie	SK:Eco	M	21	60	-
2558/16 Tü	Dyspepsie	-	M	17	34,5	-
544/16 Tü	Conjunktivitis	BK:Ent	M	8	32	Vitium cordis
14605/68 Ha	Dyspepsie	SK:Sta	M	29	62	-
14990/68 Ha	Dyspepsie	SK:Sta	M	11,5	19,5	-
1254/16 Tü	Dyspepsie	SK:Eco/Str/Ent	M	13	46	-

Krankenblatt- Nummer	Klinik	Bakteriolog. Untersuchungen	IgM oder Placebo	IgM (mg%) 1.Tag	IgM (mg%) 7.Tag	Besonderheiten
1406/16 Tü	Dyspepsie	SK:Eco/Mon	M	11	18	-
13608/68 Ha	Dyspepsie	SK:Sta	M	9,5	8,0	-
1685/68 Tü	Dyspepsie	SK:Ent/Kle	M	15	17,5	-

Tabelle 35: IgM-Serumkonzentrationen bei 43 von 124 Kindern (= 34,7%) mit klinischen Hinweisen auf eine infektiöse Schädigung (bei Applikation von Placebo oder eines IgG/M-Präparates)

Die Antikörper gegen die meisten dieser Keime gehören der IgM-Fraktion an (S.15). Zur Prophylaxe passiv zugeführtes IgM müßte folglich in der Lage sein, Häufigkeit und Schweregrad heftiger Infektionen, insbesondere der Sepsis, bei frühgeborenen Kindern signifikant zu vermindern. Denn die Zufuhr von IgM bedeutet die Substitution von IgM-Antikörpern, die eine ausgeprägte intravasal bakterienagglutinierende Fähigkeit besitzen. Wie Tab. 35 und Abb. 8, in der die Streuung der IgM-Serumkonzentrationen am 1. und 7. Tag der Placebo- und IgG/M-Gruppe im Vergleich zum 2-Sigma-Bereich unserer Normalverteilung eingetragen ist, zeigen, ist uns aus unserem Patientengut und mit den uns zur Verfügung stehenden Auswertungsmethoden ein Beweis für diese Annahme nicht gelungen.

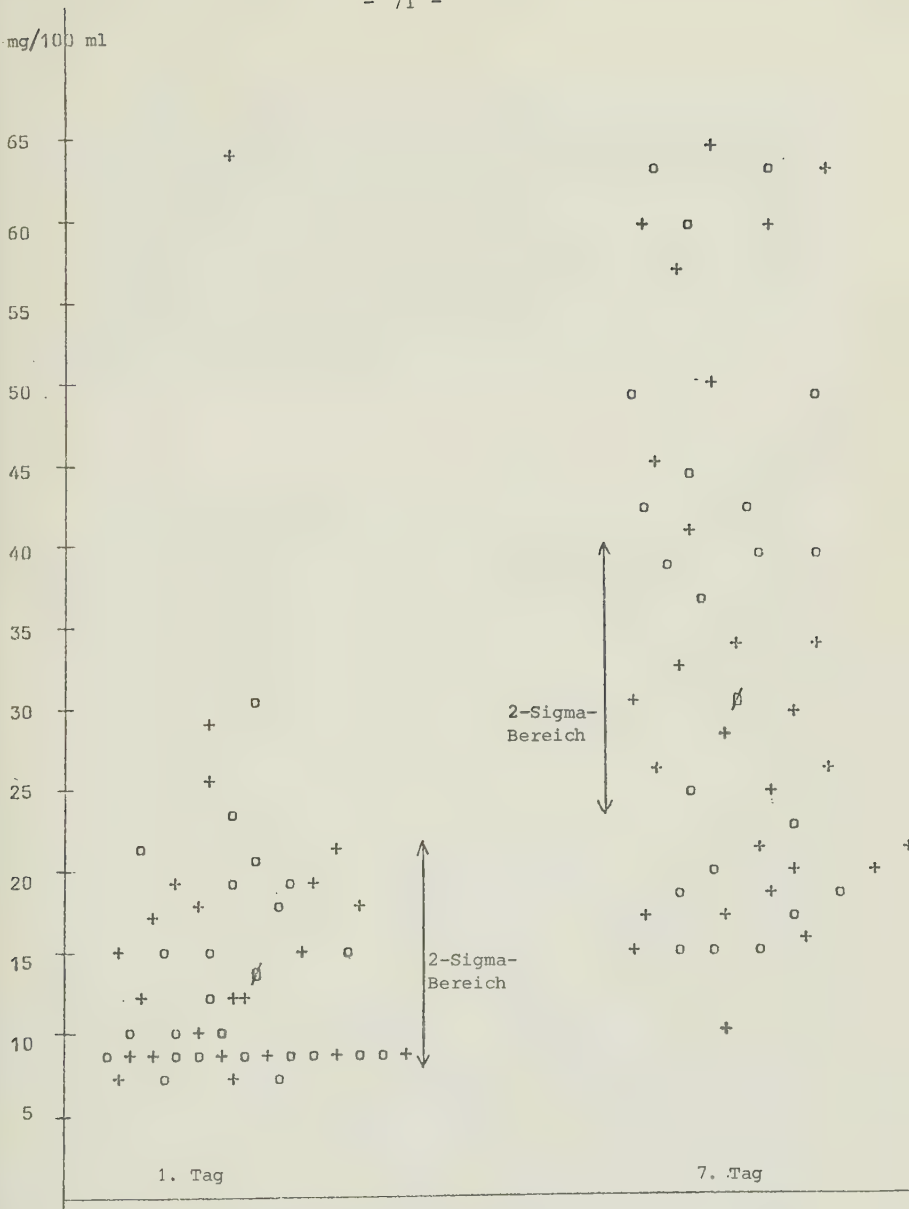


Abb. 9: Streuung der IgM-Serumkonzentrationen am 1. und 7. Tag der Placebo- und der IgM-Gruppe im Vergleich zum 2-Sigma-Bereich unserer Normalverteilung (ϕ = Mittelwerte des Normbereiches)
 o = IgM-Werte vor bzw. nach Injektion von 2,0 ml Albumin (Placebo)
 + = IgM-Werte vor bzw. nach Injektion von 2,0 ml IgG/M

7. Verträglichkeit des IgG/M-Präparates und Dosierung

Von geringfügigen lokalen Reizerscheinungen und einmaligen Temperaturerhöhungen bis 39°C bei wenigen Kindern abgesehen, traten nach i.m. Injektion des IgG/M-Präparates keine Unverträglichkeitserscheinungen auf. Die Dosis, welche für die Behandlung und Prophylaxe septischer Erkrankungen bei i.m. Applikation dieses IgG/M-Präparates angegeben wird, liegt bei 1,0 ml/kg Körpergewicht (120).

8. Kommentar

TYMPNER (120) analysierte die biologische Aktivität verschiedener Ig-Präparate, indem er mit der Methode der 'Indirekten Hämagglutination' die AK-Titer gegen die am meisten interessierenden Keime (siehe unten) in vitro bestimmte. Dabei ergab sich eindeutig, daß "das IgG/M-Präparat gegenüber allen gramnegativen Keimen die stärkste biologische Aktivität hat", verglichen mit anderen i.m. applizierbaren Ig-Präparaten.

MARGET (68), KIENITZ (59) und GLUCK (36) betonen übereinstimmend, daß die häufigsten Erreger schwerer Infektionen der Neugeborenen-Periode Keime der E.coli-Gruppe, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Klebsiellen und Staphylokokken sind. Die Antikörper gegen die meisten dieser Keime gehören der IgM-Fraktion an (S. 15). Zur Prophylaxe passiv zugeführtes IgM müßte folglich in der Lage sein, Häufigkeit und Schweregrad heftiger Infektionen, insbesondere der Sepsis, bei frühgeborenen Kindern signifikant zu vermindern. Wie Tab. 35 und Abb. 8, in der die Streuung der IgM-Serumkonzentrationen am 1. und 7. Tag der Placebo- und IgM-Gruppe im Vergleich zum 2-Sigma-Bereich unserer Normalverteilung eingetragen ist, zeigen, ist uns aus unserem Patientengut und mit den uns zur Verfügung stehenden Auswertungsmethoden ein Beweis für diese Annahme nicht

gelungen. Das liegt zum einen daran, daß die wenigen Frühgeborenen aus unserem Patientengut mit einer nachgewiesenen schweren Infektion bei der Geburt bereits sehr schwer geschädigt waren (S. 65 ff.), zum anderen an der Tatsache, daß bei allen schwereren Infektionen auch Antibiotika zur Anwendung kamen. Vergleichsgruppen ohne Antibiotika und ohne jegliche medikamentöse Therapie konnten natürlich nicht aufgestellt werden.

L. Zusammenfassung

Im Nabelvenenblut und in den Seren von 43 neugeborenen Kindern haben wir die Serumkonzentrationen von IgM und IgA bestimmt, weiterhin auch Gesamteiweiß, Elektrophorese und Alpha-2-Makroglobulin.

Unter physiologischen Bedingungen war im Serum Neugeborener kein IgA, jedoch eine geringe Menge IgM (12,4 mg/100 ml $\pm$ 3,3 mg/100 ml) nachweisbar. Die körpereigene IgM-Produktion stieg innerhalb der ersten Lebenswoche auf die nach der Geburt physiologischerweise einsetzenden Antigenreize rasch an und erreichte am 7. Lebenstag eine Verdoppelung der Ausgangswerte. Das IgA war auch am Ende der ersten Lebenswoche nicht nachweisbar.

20 frühgeborenen Kindern wurde spätestens 12 Stunden nach der Geburt ein IgG/M-Präparat (2,0 ml Gamma-M-Konzentrat, BEHRINGWERKE) zur Prophylaxe i.m. verabreicht. Während der ersten Lebenswoche wurde danach täglich der Serumspiegel von IgM bestimmt. Es fand sich ein Anstieg, der anzeigt, daß i.m. injiziertes IgM resorbiert wird mit einem Resorptionsmaximum am 2. bis 3. Tag nach der Injektion. Nach dem 5. Tag war passiv zugeführtes IgM nicht mehr nachweisbar, da inzwischen die körpereigene Produktion deutlich angestiegen war.

In analoger Weise erhielten 12 Frühgeborene 2,0 ml eines IgG/A-Präparates. Während der nächsten 6 Tage wurde täglich der Serumspiegel von IgA bestimmt. Es zeigte sich, daß IgA resorbiert wird, am 1. bis 3. Tag post injectionem ein Resorptionsmaximum erreicht wird und ab dem 3. Tag Abbauvorgänge die Serumkonzentration des IgA langsam absinken lassen.

Bei einer weiteren Studie (Teilnahme an einem von MARGET initiierten Feldversuch nach dem Prinzip der Doppelblindstudie) wurde die Wirksamkeit einer IgM-Prophylaxe

bei frühgeborenen Kindern untersucht.

In den Seren von 145 frühgeborenen Kindern wurden am 1. Lebenstag die Serumspiegel für das IgM und darüber hinaus für das IgG und Alpha-2-Makroglobulin sowie das Gesamteiweiß bestimmt und die Verteilung der Bluteiweißkörper in der Elektrophorese untersucht.

Ein Teil dieser Kinder hatte spätestens 12 Stunden nach der Geburt 2,0 ml eines IgM-Präparates (Gamma-M-Konzentrat, BEHRINGWERKE), der andere Teil ein Placebo-Präparat (Albumin) i.m. erhalten.

Nach Abschluß der Untersuchungen wurden klinische Daten zu den Seren dieser Kinder erfaßt. Ein Versuch der Wertung führte zu folgenden Ergebnissen:

Hohe IgM-Serumspiegel im Nabelvenenblut oder im Serum Neugeborener können als Ausdruck einer intrauterinen Infektion gewertet werden.

Frühgeborene Kinder sind von Geburt an in der Lage, auf antigene Reize mit einer Steigerung ihrer IgM-Produktion zu reagieren.

Untersuchungen an Zwillingen zeigen, daß durch passive IgM-Zufuhr die körpereigene IgM-Produktion nicht unterdrückt wird.

Das IgG/M-Präparat (Gamma-M-Konzentrat, BEHRINGWERKE) wird bei i.m. Applikation sehr gut vertragen. Die Wirksamkeit einer IgM-Prophylaxe bei frühgeborenen Kindern zur Verhinderung von schweren Infektionen mit gramnegativen Keimen konnte nicht nachgewiesen werden.

Einzelbeobachtungen an Säuglingen und Kindern mit angeborenem oder erworbenem Darniederliegen der Abwehr belegten, daß in solchen Fällen das IgG/M-Präparat therapeutisch wirksam ist.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABERNATHY, R.S., u.a.:
Chronic asthma in childhood: Double-blind controlled study of treatment with gamma globulin
Pediatrics 21 (1958) 980
2. ALLANSMITH, M., MC CLELLAN, B., BUTTERWORTH, M.:
Stability of human immunoglobulin levels
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 125 (1967) 404
3. ALLANSMITH, M., u.a.:
The development of immunoglobulin levels in man
J. Pediat. 72 (1968) 276
4. ASAMER, H., GABL, F., REINER, G.:
Vergleichende Immunoglobulinbestimmung im menschlichen Serum
Wien. klin. W.schr. 46 (1967) 853
5. AUERSWALD, W.:
Antikörper-Aktivitätsverteilung auf die Immunglobulinklassen
Wien. klin. W.schr. 79 (1967) 443
6. BARANDUN, S., u.a.:
Das Antikörpermangelsyndrom. Agammaglobulinämie
Schweiz. med. W.schr. 86 (1956) 33
7. BARANDUN, S., u.a.:
Über die therapeutische Verwendung von Gammaglobulinen bei bakteriellen Infektionen
Schweiz. med. W.schr. 87 (1957) 155
8. BARANDUN, S., u.a.:
Intravenous administration of human gammaglobulin
Vox Sang. 7 (1962) 157
9. BARANDUN, S., u.a.:
Die Gammaglobulin-Therapie
Basel, New York, Karger (1964)
10. BECKER, W.:
Quantitative immunologische Bestimmungen von Plasmaproteinen durch Elektrophorese in anti-serumhaltigem Agarosegel
Klin. W.schr. 45,7 (1967) 389

11. BECKER, W., RAPP, W., SCHWICK, H.G., STÖRIKO, K.:
Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasma-
proteinen durch Immunpräzipitation
Z.f. Klin. Chemie u. Klin. Biochem. 3 (1968)
12. BEHRING, E.v.:
Antitoxin gegen Diphtherie. Die Geschichte der
Diphtherie mit besonderer Berücksichtigung der
Immunitätslehre.
Leipzig, Thieme (1890)
13. BEHRING, E.v.:
Die Blutserumtherapie
Leipzig, Thieme (1892)
14. BERG, T.:
The immunoglobulin development during the first
year of life
Acta Paediat. Scand. 58 (1969) 229
15. BODEY, G.P., u.a.:
Use of gammaglobulin in infection in acute-
leukemia patients
J. Amer. med. Ass. 190 (1964) 1099
16. BREENBURY, C., MOORE, D., NUNN, L.:
Reactions of 7 s and 19 s components of immune
rabbits antisera with human groups A and B
red cells
Immunology 6 (1963) 421
17. BRODEY, J.A., u.a.:
Prevention of rubella by gamma globulin during
an epidemic in Barrow, Alaska, in 1964
New Engl. J. Med. 272 (1965) 127
18. BRUTON, O.C.:
Agammaglobulinemia
Pediatrics 9 (1952) 722
19. CLAMAN, H.N., u.a.:
Hypergammaglobulinemia - the role of the immuno-
globulins (IgG - IgA - IgM)
J. Allergy 36 (1965) 463
20. COHN, E.J., u.a.:
Chemical, clinical and immunological studies on
the products of human plasma fractionation
I. The characterisation of the protein fractions
of human plasma
J. clin. Invest. 23 (1944) 417

21. COLLINS - WILLIAMS, C., u.a.:
Quantitative immunoglobuline levels (IgG, IgA, IgM)
in children
Int. Arch. Allergy 31 (1967) 94
22. DECKWITZ, R.:
Über Versuche mit Masernrekonvaleszentenserum
Ztschr. Kinderheilk. XXV (1920) 171
23. DOCUMENTA GEIGY :
Wissenschaftliche Tabellen (7. Auflage)
Basel (1968) 551
24. FAHEY, J.L., u.a.:
Infection, antibody response and gammaglobulin
components in multiple myeloma and macro-
globulinemia
Amer. J. Med. 35 (1963) 698
25. FAHEY, J.L., u.a.:
Notation for human immunoglobulin subclasses
J. Immun. 99 (1967) 465
26. FEINSTEIN, D., FRANKLIN, E.C., FUDENBERG, H.H.:
The problem of the untypable M protein
Acta Med. Scand. 179, Suppl. 445 (1966) 80
27. FELIX, N.S., NAKAYAMA, H., KAGAN, B.M.:
Serum C - reactive protein in infections during
the first six months of life
Pediatrics 37 (1966) 2
28. FISHER, M.W., MANNING, M.C.:
The specific antibody nature of the therapeutic
action of gammaglobulin in experimental bacterial
infections in mice
Antibiot. Ann. 1957/58, p. 572
29. FONTANA, V.J., u.a.:
The treatment of infectious asthma in children
with gamma globulin
J. Pediat. 62 (1963) 80
30. FULGITINI, V.A., SIEBER, jr., O.F., CLAMAN, H.N.,
MERILL, D.:
Serum immunoglobulin measurement during the first
year of life and in immunoglobulin deficiency
states
J. Pediat. 68 (1967) 723

31. FURTH, v.R., SCHUIT, H.R.E., HIJMANS, W.:
The immunological development of the human fetus
J. exper. Med. 122 (1965) 1173
32. GELLIS, S.S., u.a.:
A study on the prevention of mumps orchitis by
gamma globulin
Amer. J. med. Sci. 210 (1945) 661
33. GITLIN, D., JANEWAY, CH.A.:
Agammaglobulinemia: Congenital, acquired and
transient forms
Prog. Hemat. (1956) 318
34. GITLIN, D., u.a.:
The selectivity of the human placenta in the
transfer of plasms proteins from mother to
fetus
J. clin. Invest. 43 II (1964) 1938
35. GITLIN, D.:
The differentiation and maturation of specific
immune mechanisms
Acta Paediat. Scand., Suppl 172 (1967) 60
36. GLUCK, L., WOOD, H.F., FOUSEK, M.D.:
Septicemia of the newborn
Pediat. clin. N. Amer. 13 (1966) 1131
37. GROSS, P.A.M., u.a.:
The gamma globulins and their clinical
significance (concluded)
IV. Therapeutic uses of gamma globulins
New Eng. J. Md. 260 (1959) 1970
38. GÜNTHER, O.:
Einführung in die Immunologie
Stuttgart (1969), Hippokrates-Verlag, S.59-60
39. HAMMON, W. McD., u.a.:
Evaluation of Red Cross gamma globulin as a
prophylactic agent for poliomyelitis.
5. Reanalysis of results based on laboratory
confirmed cases
J. Amer. med. Ass. 156 (1954) 21
40. HANSHAW, J.B.:
Congenital cytomegalovirus infection: Laboratory
methods of detection
J. Pediat. 75 (1969 -No.6- part 2) 1179

41. HARBOE, M., DEVERILL, J., GODAL, H.C.:
Antigenic heterogeneity of Waldenström type IgM-globulins
Scand. J. Hemat. 2 (1965) 137
42. HAWORTH, J.C., DILLING, L.:
Concentration of IgA-globulin in serum, saliva, and nasopharyngeal secretions of infants and children
J. Lab. clin. Med. 67 (1966) 922
43. HEREMANS, J.F., VAERMAN, J., VAERMAN, C.:
Studies on immune globulins of human serum.
II. Study of distribution of anti-Brucella and anti-diphtheria antibody activities among gamma-ss-, gamma I M and gamma I a globulin fractions
J. Immunol. 91 (1963) 11
44. HIRSCH, H.A., DECKER, R.:
Bakteriurien in der Schwangerschaft
Dtsch. med. W.schr. 94 (1969) 19553
45. HITZIG, W.H.:
Die physiologische Entwicklung der "Immunglobuline" (Gamma- und Beta-2-Globuline)
Helv. paediat. Acta 6 (1957) 596
46. HITZIG, W.H.:
Das Bluteiweißbild beim gesunden Säugling
Helv. paediat. Acta 1 (1961) 46
47. HITZIG, W.H.:
Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin
Berlin, Göttingen, Heidelberg - Springer Verlag (1963)
48. ISHIZAKA, K., ISHIZAKA, T.:
Physicochemical properties of reagenic antibody
I. Association of reagenic activity with immunoglobulin other than gamma A or gamma G globulin
J. Allergy 37 (1966) 169
49. ISLIKER, H., HACOT - GUILLARMOD, H., JATON, J.C.:
The structure and biological activity of immunoglobulins and their subunits
Ergebn. Physiol. 56 (1965) 67
50. JANEWAY, C.A.:
Plasma fractionation
Advanc. intern. Med. 3 (1949) 295

51. JANEWAY, C.A., GITLIN, D.:
Use of concentrated human serum gamma globulin
in the prevention and attenuation of measles
Advanc. Pediat. 9 (1957) 65
52. JANEWAY, C.A., ROSEN, F.S., MERLER, E., ALPER, CH.A.:
The gamma globulins
Little, Brown & Co., Boston (1966)
53. JANEWAY, C.A., ROSEN, F.S.:
The gamma globulins.
IV. Therapeutic uses of gamma globulin
New Engl. J. Med. 275 (1966) 826
54. JANEWAY, C.A., u.a.:
Intravenous gamma globulin. Metabolism of gamma
globulin fragments in normal and agammaglobulinemic
persons
New Engl. J. Med. 278 (1968) 919
55. JOHANSSON, G.S.O., BERG, T.:
Immunoglobulin levels in healthy children
Acta Paed. Scand. 56 (1967) 572
56. KEFALIDES, N.A., u.a.:
Role of infection in mortality from severe burns.
Evaluation of plasma, gamma globulin, albumin and
saline-solution therapy in a group of Peruvian
children
New Engl. J. Med. 267 (1962) 317
57. KELLER, W., WISKOTT, A.:
Lehrbuch der Kinderheilkunde
Stuttgart, Thieme-Verlag, 2. Auflage
58. KEMPE, C.H., u.a.:
Hyperimmune vaccinal gamma globulin. Source,
evaluation, and use in prophylaxis and therapy
Pediatrics 18 (1956) 177
59. KIENITZ, M., SCHULTZE, M.:
Problematik bakterieller Infektionen des Früh-
und Neugeborenen
Münch. med. W.schr. 109 (1967) 70
60. KLEIHAUER, E., HÖTZEL, U., BETKE, K.:
Die materno-fetale Transfusion
Monschr. Kinderheilk. 155 (1967) 145

61. KRUGMANN, S.:
The clinical use of gamma globulin
New Engl. J. Med. 269 (1963) 195
62. KUNKEL, H.G., FUDENBERG, H., OVARY, Z.:
High molecular weight antibodies
Ann. New York Acad. Sc. 86 (1960) 966
63. KUNKEL, H.G., FAHEY, J.L., FRANKLIN, E.C.,
OSSERMAN, E.F., TERRY, W.D.:
Terminology and nomenclature. Notation for human
immunoglobulin subclasses
Bulletin of the WHO 35 (1966) 953
64. KUNKEL, H.G., PRENDERGAST, R.A.:
Subgroups of IgA immune globulins
Proc. soc. exp. Biol. Med. 122 (1966) 910
65. LAURELL, C.B.:
Quantitative estimation of proteins by electro-
phoresis in antibody containing agarose gel
Proc. 14th. Coll. Protides biol. Fluids,
Brügge (1966) 499
66. LILJEDAHN, S.O., u.a.:
Studies an burns
VII. The problem of infection, with special
reference to gammaglobulin
Acta chir. Scand., Suppl. 309, 1
67. MANCINI, G., CARBONARA, A.O., HEREMANS, J.F.:
Immunochemical quantitation of antigens by single
radial immunodiffusion
Immunochem. 2 (1965) 235
68. MARGET, W.:
Zur Frage der Therapie und Prophylaxe schwerer
Infektionen im Neugeborenenalter
Dtsch. med. W.schr. 92 (1967) 1848
69. MARTENSSON, L.:
Annual Meeting of the American Society of Human
Genetics, p. 6, New York (1963)
70. MARTIN DU PAN, SCHEIDEGGER, J.J., WENGER, R.,
KOECHLI, B., ROUX, I.:
Das Verhalten der intramuskulär, intravenös und
per os verabreichten Gammaglobuline
Blut V (1959) 104

71. MC ALLISTER, R.M.:
Immunization procedures
Pediat. Clin. N. Amer. 4 (1957) 611
72. MC CRACKEN, G.H.:
Immunoglobulin concentrations in newborn infants
with congenital cytomegalic inclusion disease
Pediatrics 36 (1965) 933
73. MC CRACKEN, G.H., u.a.:
Serum immunoglobulin levels in newborn infants.
II. Survey of cord and follow-up sera from 123
infants with congenital rubella
J. Pediat. 74 (1969) 383
74. MC KENZIE, M.R., DEUTSCH, H.F.:
Studies with rhesus monkey antisera to human
IgM-globulins
J. Immunol. 95 (1965) 87
75. MICHAEL, I.G., ROSEN, F.S.:
Association of "natural" antibodies to gram-
negative bacteria with gamma-1-macroglobulins
J. exper. Med. 118 (1963) 619
76. MILLER, F., METZGER, H.:
Characterization of a human macroglobulin
J. biol. Chem. 240 (1965) 3325
77. MILLER, F., METZGER, H.:
Characterization of a human macroglobulin
J. biol. Chem. 214 (1966) 1732
78. MORRIS, D., MC DONALD, J.C.:
Failure of hyperimmune gamma globulin to prevent
whooping cough
Arch. Dis. Childh. 32 (1957) 236
79. NEMIR, R.L., ROBERTS, P.H., BARRY - Le DEAUX, S.:
Observations of antistreptolysin o, C-reactive
protein and elektrophoretic patterns in maternal
and neonatal sera
Pediat. 51 (1966) 439
80. NUTTALL, G.:
Experimente über die bakterienfeindlichen Einflüsse
des Thierischen Körpers
Z. Hyg. Infekt. - Kr. 4 (1888) 353

81. PACHE, I.:
Quantitative Bestimmungen der Immunglobuline
(IgG, IgA, IgM) vor und nach passiver Zufuhr in
Seren von Kindern mit einem Antikörpermangel-
Syndrom
Diss. München (1971)
82. PHILIPSON, L., TVETERAS, E.:
C-reactive protein in infancy: its appearance
during the first year of life, transplacental
passage, and electrophoretic pattern
Acta Paed. 46 (1957) 1
83. PORTER, R.:
Gammaglobulin and antibodies
in: Plasma proteins, Vol. I, ed by F. PUTNAM
Acad. Press., New York (1960)
84. REMINGTON, J.S., MILLER, M.J.:
19 s and 17 s anti-toxoplasma antibodies in
diagnosis of acute congenital and acquired
toxoplasmosis
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 121 (1966) 357
85. ROBBINS, J., KENNY, K., SUTER, M.:
The isolation and biological activities of rabbit
IgM and IgG anti-salmonella typhimurium antibodies
J. exper. Med. 122 (1965) 385
86. ROCKEY, J.H., KUNKEL, H.C.:
Unusual sedimentation and sulfhydryl sensitivity
of certain isohemagglutinins and skin-sensitizing
antibody
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 110 (1962) 101
87. ROSEN, F.S., JANEWAY, C.A.:
The gamma globulins,
III. The antibody deficiency syndromes
New Engl. J. Med. 275 (1966) 709
88. ROSSIPAL, E.:
Intrauterine Infektionen
Diagnostik 4 (1971) 506
89. SALMON, S.E., u.a.:
Role of gamma globulin for immunoprophylaxis in
multiple myeloma
New Engl. J. Med. 277 (1967) 1336

90. SCHEIFFARTH, F., GÖTZ, H., CERNY, R.:
Zur Frage der Gefrierdenaturierung von Serum-
proteinen; Papier- und immunoelektrophoretische
Untersuchungen
Z. f. Klin. Chemie 81 (1965)
91. SCHLESS, A.P., HARELL, G.S.:
Human gamma globulin in the treatment of bacterial
infections
Amer. J. Med. 44 (1968) 325
92. SCHNEEWEISS, B.:
Die heutige Auffassung über die Immunglobuline
in pädiatrischer Sicht
Z. f. Kinderheilk. 99 (1967) 246
93. SCHONHOLTZ, G.J., u.a.:
The combined use of gamma globulin and broad-
spectrum antibiotics in the treatment of
osteomyelitis
Antibiot. Ann. 1958-59, p. 635
94. SCHULTZE, H.E., MATHEKA, H.D.:
Methoden und Ergebnisse der Plasmaprotein-Frak-
tionierung
Behringwerk-Mitteilungen 28 (1954) 3
95. SCHULTZE, H.E., SCHWICK, G.:
Über neue Möglichkeiten intravenöser Gammaglobulin-
Applikation
Dtsch. med. W.schr. 87 (1962) 1643
96. SCHULTZE, H.E., u.a.:
Untersuchungen über Gamma-Makroglobuline des
menschlichen Serums
Z. Naturforsch. 17 b (1962) 313
97. SCHULTZE, H.E., HEREMANS, J.F.:
Molecular biology of human proteins
Elsevier Publishing Co., London 1966, Vol. I, p. 591
98. SCHWICK, H.G., STÖRIKO, K.:
Qualitative und quantitative Plasmaproteinbestim-
mung durch Immunpräzipitation
Laboratoriumsblätter (Behringwerke) (1964),
Ergänzte Neuauflage (1965)
99. SCHWICK, H.G., u.a.:
Prophylaxe und Therapie mit Human-Immunglobulinen
Mon. Kurse f. ärztl. Fortbild. 3 (1969) 164

100. SCOTTI, A., LOGAN, L., CALDWELL, J.G.:
Flourescent antibody test for neonatal congenital syphilis: A progress report
J. Pediat. 75 (1969 - No. 6, part 2) 1129
101. SEVER, J.L.:
Immunoglobulin determinations for the detection of perinatal infections
J. Pediat. 75 (1969) 1111
102. SIEBER, P.T., u.a.:
In utero infection of a fetus by herpes simplex virus
J. Pediat. 69 (1966) 30
103. SILVERSTEIN, A.m., UHR, J.W., KRANER, K.L.:
Fetal response to antigenic stimulus
J. exper. Med. 117 (1963) 799
104. SILVERSTEIN, A.M., THORBECKE, G.J., KRANER, K.L., LUKES, R.J.:
Fetal response to antigenic stimulus
J. Immunol. 91 (1963) 384
105. SMITH, R.T.:
Human immunoglobulins - a guide to nomenclature and clinical application
Pediatrics 37, 5 (1966) 1
106. SOTHILL, J.F., HAYES, K., DUDGEON, J.A.:
The immunoglobulins in congenital rubella
Lancet 1 (1966) 1385
107. SPIESS, H., STEHR, K.:
Indikation und Anwendung von Gammaglobulin
Dtsch. med. W.schr. 94 (1969) 282
108. STAMPFLI, K., SPENGLER, G.A., BARANDUN, S.:
Die Therapie bakterieller Infektionen mit Gammaglobulin-Präparaten
Helv. med. Acta 26 (1959, Fasc.2-4) 424
109. STEFFEN, C.:
Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immunpathologie
Stuttgart (1968) Thieme-Verlag
110. STIEHM, E.R., AMMANN, A.J., CHERRY, J.:
Elevated cord macroglobulins in the diagnosis of intrauterine infections
New Engl. J. Med. 275 (1966) 971

111. STIEHM, E.R., FUDENBERG, H.H.:
Serum levels of immune globulins in health and
disease: a survey
Pediatrics 37 (1966) 715
112. STOKES, J., NEEFE, J.R.:
The prevention and attenuation of infectious
hepatitis by gamma globulin
J. Amer. med. Ass. 127 (1945) 144
113. TARANTA, A., FRANKLIN, E.C.:
Complement fixation by antibody fragments
Science 134 (1961) 1981
114. TISELIUS, A.:
Elektrophoresis of serum globulin.
II. Electrophoretic analysis of normal and
immune sera
Biochem. J. 31 (1937) 1464
115. TOMASI, J.B., ZIGELBAUM, S.:
Selective occurrence of Gamma 1A globulins in
certain body fluids
J. clin. Invest. 42 (1963) 1552
116. TYMPNER, K.D.:
Das Antikörpermangel-Syndrom im Kindesalter und
seine Behandlung
Münch. med. W.schr. 48 (1967) 2528
117. TYMPNER, K.D., BRÜCKNER, W., MARGET, W.:
Quantitative Bestimmungen der Immunglobuline
(IgA und IgM) im Serum neugeborener Kinder nach
passiver Zufuhr
Mschr. Kinderheilk. 117 (1969) 601
118. TYMPNER, K.D.:
Zur Therapie mit IgG, IgM und IgA im Kindesalter
Mschr. Kinderheilk. 118 (1970) 330
119. TYMPNER, K.D.:
A pharmacokinetic study of intramuscular injections
of IgA and IgM-globulins in newborn children and
patients with an ADS (Antibody deficiency syndrome)
in H. PEETERS (Ed.) Protides of the biological
fluids, Proceedings of the 18th colloquium,
BRÜGGE, 1970, Pergamon Press Ltd. (Oxford 1971) 145
120. TYMPNER, K.D.:
Die Bedeutung der Immunglobuline (IgM und IgA) für
die Diagnose und Therapie in der Kinderheilkunde
Habilitationsschrift, Universität München (1972)

121. USHER, R., SHEPPARD, M., LIND, J.:
The blood volume of the newborn infant and placental transfusion
Acta Paediat. Scand. 52 (1963) 497
122. VAERMAN, J.P., FUDENBERG, H.H., VAERMAN, C., MANDY, W.J.:
On the significance of the heterogeneity in molecular size of human serum IgA-globulins
Immunochem. 2 (1965) 263
123. VAERMAN, J.P., HEREMANS, J.F.:
Subclasses of human immunoglobulin A based on differences in the alpha polypeptide chains
Science 153 (1966) 647
124. VAERMAN, J.P., HEREMANS, J.F., LAURELL, C.-B.:
Distribution of alpha-chain subclasses in normal and pathological IgA-globulins
Immunol. 14 (1968) 425
125. LA VIA, M.F., ROWLANDS, D.T., BLOCK, M.:
Antibody formation in embryos
Science 140 (1963) 1219
126. VIVELL, O.:
Allgemeine Infektionslehre
Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer (1963)
127. WASHBURN, T.C.:
A longitudinal study of serum innumoglobulins of newborn premature infants
Bull. John Hopk. Hosp. 118 (1966) 40
128. WILKEN, H.:
Die Immunität der Schwangeren, des Feten und Neugeborenen
Münch. med. W.schr. 107 (1965) 2343
129. WOLLHEIM, F.A., WILLIAM, S.:
Studies on the macroglobulins of human serum.
II. Heterogeneity of antigenic determinants among M-components in Waldenström's macroglobulinemia
Acta Med. Scand. 179, Suppl 445 (1966) 115
130. WUHRMANN, F., MÄRKI, H.H.:
Dysproteinämien und Paraproteinämien
Basel - Stuttgart: Schwabe (1963)

131. YAGI, Y., u.a.:

Multiplicity of insulin-binding antibodies in human sera: presence of antibody activity in gamma-, Beta-2-A- and Beta-2-M-globulins
J. Immunol. 90 (1963) 760

132. BETKE und SANGUANSEMSRI, Th.:

Zytologische Blutfarbstoffdifferenzierung
Münch. Med. Wschr. 114, 23 (1972) 1099

NACHTRAG ZUM LITERATURVERZEICHNIS

133. BECK, I.:
Röteln - ein Problem in der Schwangerschaft
Die gelben Hefte X (1970) 20, 1051
134. BRODERSEN et al.:
Der Gehalt von Virus-Antikörpern im Gammaglobulin
Dtsch. med. Wschr. 95 (1970) 22, 1229
135. CREUTZFELDT, W. et al.:
Untersuchungen zur Prophylaxe der Transfusions-
hepatitis mit Gamma-Venin^R
Dtsch. med. J. 17 (1966) 23, 709
136. DOSTAL, V.:
Aus A. Grumbach und O. Bonin:
"Die Infektionskrankheiten der Menschen und
ihre Erreger".
G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1969
137. DOSTAL, V.:
Vaccinia - Immun Globulin
Die gelben Hefte, XII (1972) 3, 134
138. FRANKE, F.:
Zur Praxis der Immunglobulinanwendung
Therapie der Gegenwart 111 (1972) 2, 75
139. GOETZ, O.:
Verhütung der Röteln - Embryopathie
Die gelben Hefte XII (1972) 2, 75
140. KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG:
Verhütung der Röteln-Embryopathie
Merkblatt, November 1971
141. LUNDSTRÖM, R. et al.:
Gamma Globulin against Rubella in Pregnancy
Acta Paediat. 50 (1961) 453
142. MAREMIKOVA, S.S.:
The Use of Hyperimmune Antivaccinia Gammaglobulin
for the Prevention and Treatment of Smallpox
Bull. WHO 27 (1962), 325

143. MARTIN DU PAN, R. et al.:
Röteln Prophylaxe mit Gammaglobulin bei Schwangeren
Die gelben Hefte XII (1972) 2, 70
144. McCOMB, I.A.:
Principles on Tetanus
Hans Huber Publishers,
Bern und Stuttgart 1967, 359
145. NANNING, W.:
Prophylactic Effect of Antivaccinia Gammaglobulin
against post-vaccinal Encephalitis
Bull. WHO 27 (1962) 317

LEBENS LAUF

Am 7. Dezember 1943 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr. Ludwig Brückner und seiner Frau Elisabeth, geb. Korradi, in Stuttgart geboren. Von 1950 bis 1954 besuchte ich die Volksschule in Magstadt und Memmingen, anschließend das Humanistische Gymnasium in Memmingen, an dem ich 1963 das Abitur ablegte.

Das Studium der Medizin begann ich Ende 1963 in München, wo ich 1969 auch das Staatsexamen ablegte.

1971 und 1972 war ich als Medizinalassistent am Pathologischen Institut des Krankenhauses Schwabing, der 4. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses Schwabing und in der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Starnberg tätig.

Seit 1971 bin ich Assistenzarzt an der Klinik Höhenried der LVA Oberbayern für Herz- und Kreislauferkrankungen.

Seit dem 5. Dezember 1970 bin ich mit Christa Brückner, geb. Fröbing, verheiratet.

